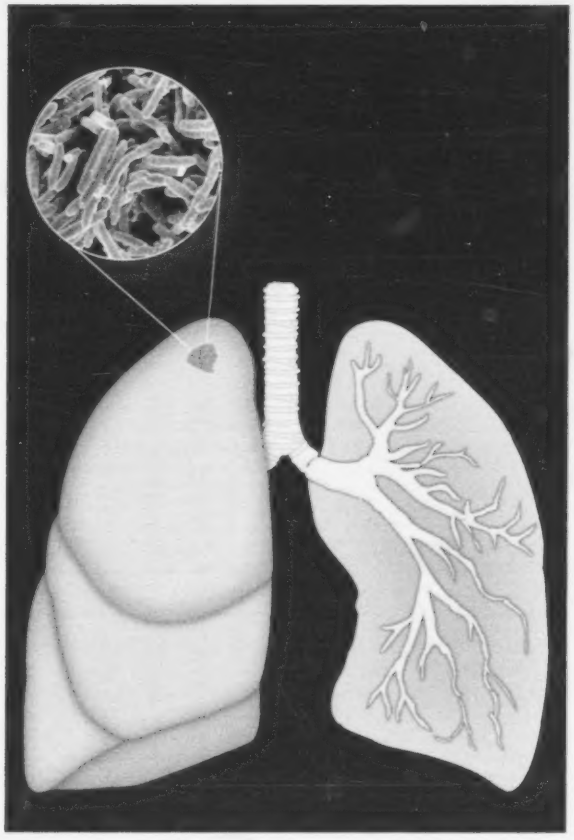
Le 2 mars 2017 • Volume 43-3/4
Numéro de mars/avril

RMTC

RELEVÉ DES MALADIES TRANSMISSIBLES AU CANADA

TUBERCULOSE



Aperçu

Avancées dans le diagnostic et le traitement de la tuberculose latente 68

Rapport d'éclosion

Éclosion de tuberculose en région urbaine échelonnée sur une période de 13 ans 79

Surveillance

La tuberculose est-elle en hausse, en baisse ou stable au Canada? 85

Liens

Marqueurs potentiels de la tuberculose latente et active 92

Agence de la santé publique du Canada | Public Health Agency of Canada

Canada

RMTC
RELEVÉ DES MALADIES TRANSMISSIBLES AU CANADA

Le *Relevé des maladies transmissibles au Canada* (RMTC) est un journal scientifique bilingue révisé par les pairs et en accès libre en ligne publié par l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC). Il fournit de l'information opportune et pratique sur les maladies infectieuses aux cliniciens, aux professionnels de la santé publique et aux responsables des politiques qui éclaire les politiques, le développement des programmes et les pratiques.

Bureau de la rédaction

Rédactrice scientifique en chef
Patricia Huston, M.D., M.S.P.

Rédactrice associée
Hilary Robinson, MB ChB, M. Sc., FRCPC

Consultante en statistique
Dena Schanzer, Ph.D.

Gestionnaire de la rédaction
Mylène Poulin, B.Sc., B.A.

Responsable de la production
Wendy Patterson

Assistant à la rédaction
Jacob Amar

Réviseures
Diane Finkle-Perazzo
Joanna Odrowaz

Comité de rédaction du RMTC

Michel Deilgat, C.D., M.D., M.A.P., CCPE
Centre des maladies infectieuses d'origine alimentaire, environnementale et zoonotique
Agence de la santé publique du Canada

Sarah Funnell, M.D., CCMF
Résidente, Santé publique et médecine préventive
Université d'Ottawa

Jennifer Geduld, MHSc.
Centre de mesures et interventions d'urgence
Agence de la santé publique du Canada

Judy Greig, R.N., B. Sc., M. Sc.
Laboratoire de lutte contre les zoonoses d'origine alimentaire
Agence de la santé publique du Canada

Maurica Maher, M. Sc, M.D., FRCPC
Direction générale de la santé des Premières nations et des Inuits
Santé Canada

Robert Pless, M.D., M. Sc.
Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses
Agence de la santé publique du Canada

Ryan Regier, M.D., MLIS
Bureau du conseiller scientifique principal
Agence de la santé publique du Canada

Hilary Robinson, MB ChB, M. Sc., FRCPC
Centre pour l'infrastructure en santé publique
Agence de la santé publique du Canada

Rob Stirling, M.D., M. Sc., MHSc., FRCPC
Centre de l'immunisation et des maladies respiratoires infectieuses
Agence de la santé publique du Canada

Jun Wu, Ph.D.
Centre de la lutte contre les maladies transmissibles et les infections
Agence de la santé publique du Canada

Photo courtoisie

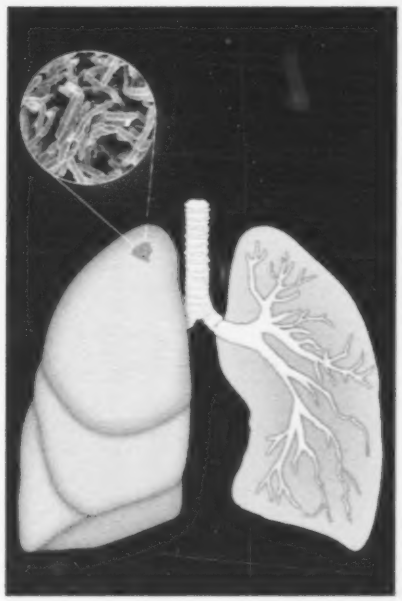
Illustration d'un poumon montrant une lésion tuberculeuse encapsulée, caractéristique de la tuberculose latente. Image en médaillon modifiée à partir de la bactérie *Mycobacterium tuberculosis* du National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID)/CC-BY-2.0. Illustration produite par Kyla Tyson, Ottawa (Ontario)

Contactez-nous

ccdr-rmtc@phac-aspc.gc.ca
613.301.9930

ISSN 1719-3109 Pub.150006

RMTC
RELEVÉ DES MALADIES TRANSMISSIBLES AU CANADA



TUBERCULOSE

TABLE DES MATIÈRES

APERÇU

L'infection tuberculeuse latente : un aperçu 68
S Kiazyk, TB Ball

COMMUNICATION PRÉLIMINAIRE

Un schéma thérapeutique plus court qui s'annonce prometteur pour le traitement de l'infection tuberculeuse latente chez les Canadiens à risque 73
C Pease, KR Amaratunga, GG Alvarez

RAPPORT D'ÉCLOSION

Éclosion de tuberculose chez les consommateurs de drogues et les sans-abri du Grand Montréal, Canada, de 2003 à 2016 79
J Aho, C Lacroix, M Bazargani, DM Milot, JL Sylvestre, F Pucella, N Trudeau, N Sicard, N Savard, P Rivest, H Soualhine, M Munoz-Bertrand

RAPPORT DE SURVEILLANCE

La tuberculose au Canada – Résumé 2015 85
V Gallant, V Duvvuri, M McGuire

SUR LE WEB SEULEMENT

La tuberculose au Canada : Données supplémentaires de 2015
V Gallant, V Duvvuri, M McGuire
http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/17vol43/dr-rm43-3-4/ar-05-fra.php

AVIS

Recommandations du RLSPC au sujet de la contamination d'échangeurs thermiques par des mycobactéries non tuberculeuses 92

Appel à contributions du RMTC 92

ACTUALITÉS SUR LES MALADIES INFECTIEUSES

Marqueurs permettant de différencier la tuberculose active de l'infection latente 93

CORRECTION

Correction d'auteur - Relevé des maladies transmissibles au Canada. 2016;42(1) 93

APERÇU

L'infection tuberculeuse latente : un aperçu

S Kiazyk[1,2]*, TB Ball[1,2,3]

Résumé

L'infection tuberculeuse latente (ITL) se définit comme un état caractérisé par une réponse immunitaire persistante à la stimulation par des antigènes de *Mycobacterium tuberculosis*, sans signes cliniques manifestes de tuberculose active. Les individus qui ont l'ITL représentent un réservoir propice à l'apparition de cas de tuberculose active. Le dépistage et la prise en charge de l'ITL sont aujourd'hui deux volets clés de la Stratégie de l'Organisation mondiale de la Santé pour mettre fin à la tuberculose, ainsi que du cadre d'action fédéral pour la prévention et le contrôle de la tuberculose mis en place par le gouvernement du Canada. L'importance accordée à ces deux volets s'explique du fait que l'ITL peut évoluer en tuberculose active ou être réactivée, un risque qui augmente largement chez les personnes immunodéprimées. Dans cet article, nous présentons un résumé de l'ITL et du risque de réactivation de l'infection et examinons les avancées récentes dans le diagnostic et le traitement de cette infection.

Affiliations

[1] Laboratoire national de microbiologie, Agence de la santé publique du Canada, Winnipeg (Manitoba)

[2] Département de microbiologie médicale, Université du Manitoba, Winnipeg (Manitoba)

[3] Département d'immunologie, Université du Manitoba, Winnipeg (Manitoba)

***Correspondance :** sandra.kiazyk@phac-aspc.gc.ca

Citation proposée : Kiazyk S, Ball TB. L'infection tuberculeuse latente : un aperçu. Relevé des maladies transmissibles au Canada. 2017;43(3):68-72.

Introduction

La tuberculose (TB) est une importante cause de décès à l'échelle mondiale avec 10,4 millions de cas et 1,8 million de décès recensés en 2015 (1). Les personnes infectées se répartissent en deux groupes, selon qu'elles sont atteintes d'une infection tuberculeuse latente (ITL) – un état clinique asymptomatique non transmissible – ou d'une tuberculose active, qui se caractérise par la présence de symptômes cliniques dus à une infection pouvant être présente dans de nombreux organes. Bien que *Mycobacterium tuberculosis*, la bactérie qui cause la tuberculose, puisse infecter plusieurs parties de l'organisme, la tuberculose pulmonaire est la principale forme transmissible. Notre perception de l'infection à *M. tuberculosis*, comme un état clairement binaire pouvant être soit actif ou latent, a récemment changé, les vues plus modernes envisageant l'infection plutôt comme un spectre d'états pathologiques (2).

La Stratégie de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) pour mettre fin à la tuberculose s'est fixée pour objectif de réduire l'incidence mondiale de la tuberculose de 90 % et les décès dus à la tuberculose de 95 % d'ici 2035 (3). Alors que le dépistage de la tuberculose active ait été la pierre angulaire des interventions de santé publique axées sur cette maladie, les modèles aujourd'hui semblent indiquer qu'il sera essentiel de réduire le réservoir d'ITL au moyen de traitements préventifs pour atteindre ces objectifs ambitieux (3,4). La prévention de l'évolution de l'ITL en tuberculose active est un important objectif de santé publique qui peut réduire sensiblement la transmission de l'infection. Un élément clé de la Stratégie pour mettre fin à la tuberculose consiste donc à axer le traitement sur les personnes infectées chez qui l'infection risque d'évoluer en tuberculose active.

L'objectif du présent article est de résumer les connaissances actuelles sur l'ITL, notamment les facteurs de risque de réactivation, les avancées récentes en matière de diagnostic et de traitement, ainsi que les prochaines étapes en vue d'atteindre les objectifs mondiaux pour l'élimination de la tuberculose.

L'infection tuberculeuse latente et sa réactivation

L'OMS définit l'infection tuberculeuse latente comme un état caractérisé par une réponse immunitaire persistante à une stimulation par des antigènes de *Mycobacterium tuberculosis*, sans signes cliniques manifestes de tuberculose active (5). Selon de récentes estimations, l'infection tuberculeuse latente serait présente chez près du quart de la population mondiale (6). La durée de la période de latence varie, et des personnes en bonne santé peuvent être porteuses de l'ITL pendant toute leur vie. Chez une faible proportion d'entre elles (environ 5 % à 15 %), il y a réactivation de l'infection, souvent dans les deux à cinq premières années suivant l'infection (7,8). La réactivation désigne le processus par lequel une infection latente subclinique évolue en tuberculose active. Par conséquent, les individus qui ont l'ITL représentent un important réservoir de nouveaux cas de tuberculose active (9).

Bien que les facteurs sous-jacents contribuant à la réactivation de l'ITL ne soient pas encore parfaitement compris, des facteurs d'origine bactérienne et environnementale et d'autres liés à l'hôte entrent en jeu (10). Alors que le risque cumulé de réactivation pendant la vie entière chez des personnes par ailleurs en bonne santé présentant une ITL avérée varierait entre environ 5 % et 15 % (7,8), diverses comorbidités et divers facteurs de risque augmentent ce risque et, donc, le taux de progression en tuberculose active. Le facteur de risque le plus important est une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Le risque qu'une ITL évolue en tuberculose active est de 100 fois plus élevé chez les personnes co-infectées

par le VIH et l'ITL (11). Et ce risque demeure sensiblement élevé, même après un traitement antirétroviral réussi (12,13). D'autres comorbidités et états liés à la réactivation de l'ITL sont répartis en diverses catégories de risque (élevé, modéré, légèrement élevé, faible ou très faible), selon les facteurs de risque qui y sont associés (14). La catégorie à haut risque comprend, entre autres, les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique nécessitant une hémodialyse (15), les greffés sous immunosuppresseurs (16) et les patients atteints de silicose (17). Le risque est modéré chez les patients qui prennent des inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α), lesquels sont prescrits pour le traitement de nombreuses affections auto-immunes et inflammatoires (18), ou des glucocorticoïdes (19), ainsi que pour les personnes atteintes de diabète (tous types) et les enfants de moins de quatre ans qui ont récemment été infectés (20). Enfin, le risque de réactivation de l'ITL est légèrement accru chez les personnes qui font une consommation excessive d'alcool (21), qui fument la cigarette (22), qui ont une insuffisance pondérale ou qui sont dénutries (23). L'incidence de la tuberculose est plus élevée dans ces groupes que dans la population en général (14). L'immunosuppression est un facteur commun à la majorité des états qui augmente le risque de réactivation.

Traitement de l'ITL

L'administration d'un traitement préventif aux patients atteints d'une ITL peut réduire sensiblement (dans une proportion pouvant atteindre 90 %) les taux de réactivation de la tuberculose (24,25). Les principales indications du traitement de l'ITL sont une infection récente ou la présence d'autres facteurs parmi ceux précités qui augmentent le risque de réactivation. Le schéma thérapeutique classique consiste en un traitement auto-administré basé sur la prise quotidienne d'isoniazide pendant neuf mois (INH9), bien qu'un traitement de six mois soit également acceptable, quoique non optimal compte tenu de son efficacité réduite (14). En raison de la durée du traitement, et de ses effets secondaires hépatotoxiques, l'observance est un important problème qui nuit à l'achèvement du traitement. De nouveaux schémas thérapeutiques, qui produisent moins d'effets secondaires ou qui sont d'une durée plus courte, et qui sont associés à de meilleurs taux d'observance, se sont révélés aussi efficaces. Le schéma prévoyant la prise quotidienne d'isoniazide et de rifampin pendant trois à quatre mois est autorisé au Canada comme traitement de deuxième intention, tout comme le schéma basé sur la prise quotidienne de rifampin pendant quatre mois (14). Récemment, un schéma de 12 semaines associant la prise hebdomadaire d'isoniazide et de rifapentine (schéma communément appelé 3HP), en thérapie sous observation directe, s'est révélé aussi efficace que le traitement INH9 classique, en plus de s'accompagner d'une hépatotoxicité réduite et de meilleurs taux d'observance (26). La vente de rifapentine n'est actuellement pas autorisée au Canada et ce produit n'est offert que par l'entremise du Programme d'accès spécial de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements sur le schéma 3HP, veuillez consulter l'article par Pease *et al.* dans le présent numéro (27).

Diagnostic de l'ITL

L'efficacité des traitements préventifs dépend d'un diagnostic sensible et exact de l'ITL pour guider la prestation du traitement. Alors que la culture bactérienne constitue la référence pour le diagnostic d'une infection active, il n'existe encore aucune référence comparable pour le dépistage de l'ITL (28). Comme il est impossible de détecter le pathogène, le dépistage de l'ITL se fait en mesurant les réponses immunitaires aux antigènes de *M. tuberculosis*.

Deux tests mesurent actuellement les réponses immunitaires aux antigènes de *M. tuberculosis* : le test cutané à la tuberculine (TCT), qui est utilisé depuis plus de 100 ans, et le plus récent test de libération d'interféron gamma (TLIG) (28,29). Le premier, qui consiste en l'injection intradermique d'une petite quantité de protéines purifiées dérivées de la bactérie *M. tuberculosis*, évalue l'immunité à médiation cellulaire. Ce test exige deux visites à intervalle de 48 à 72 heures, entre l'administration du test et la lecture de son résultat. L'interprétation des résultats varie considérablement.

Le TLIG est un test *in vitro* réalisé sur du sang total, qui mesure la production d'interféron gamma par les cellules immunitaires en réponse à une stimulation par les antigènes de *M. tuberculosis*. Le patient n'a pas à retourner au laboratoire pour obtenir le résultat de ce test qui peut être effectué en 24 heures; ce test exige toutefois des infrastructures d'analyse plus poussées et une plus grande capacité technique, ce qui signifie qu'il est plus coûteux. Le TLIG est également plus spécifique que le TCT, car il n'utilise que des antigènes spécifiques de *M. tuberculosis*, ce qui élimine la réactivité croisée avec la souche du vaccin bacille Calmette-Guérin (BCG) qui est encore utilisé systématiquement dans bon nombre de pays, y compris dans certaines communautés du Nord du Canada où le fardeau de la tuberculose est élevé (14,28). Deux plateformes sont actuellement offertes au Canada pour le TLIG. Le test QuantiFERON-Gold In-Tube est un essai immuno-enzymatique (ELISA) qui détecte la production d'interféron gamma dans le plasma séparé. Le test T.SPOT.TB est un essai immuno-enzymatique de type ELISPOT qui repose sur le dénombrement des cellules immunitaires produisant de l'interféron gamma; ce test nécessite la séparation, la stimulation et la mise en culture des lymphocytes.

Les *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse* recommandent l'utilisation de l'un ou l'autre test pour le diagnostic de l'ITL (14). Seules les personnes qui bénéficieraient du traitement, y compris les personnes à haut risque de réactivation, devraient être testées. Le TLIG est le test privilégié chez les personnes ayant reçu le vaccin BCG après la petite enfance, ainsi que dans les groupes où l'on observe un faible taux de retour pour la lecture du résultat du test cutané à la tuberculine (14). Le test cutané à la tuberculine est recommandé si des tests répétés sont prévus (14). Aucun de ces tests ne devrait être utilisé à des fins de dépistage chez les personnes à faible risque d'infection ou de progression de la maladie, ou encore pour le diagnostic d'une tuberculose active ou pour surveiller la réponse au traitement de la tuberculose.

Comme le TCT et le TLIG reposent tous deux sur la détection d'une réponse immunitaire spécifique, leur sensibilité est réduite chez les populations immunodéprimées chez qui l'on observe

des taux élevés de résultats faux négatifs. Ces populations incluent les personnes infectées par le VIH, chez qui la sensibilité du test diminue en raison de la diminution du nombre de lymphocytes T-CD4 (30,31), ainsi que chez les patients atteints d'une insuffisance rénale chronique au stade ultime (32). Malheureusement, il s'agit également des groupes au sein desquels le risque de réactivation de l'ITL est le plus élevé et qui ont donc besoin de tests exacts et de traitement.

Nouveaux outils diagnostiques de l'ITL

Bien que les progrès dans la mise au point de nouveaux outils de diagnostic de l'ITL aient été lents, de récentes avancées incluent un test cutané, C-Tb, qui utilise des antigènes spécifiques de *M. tuberculosis* comparables à ceux utilisés pour le test TLIG, éliminant ainsi la réactivité croisée avec le vaccin BCG, tout en maintenant la sensibilité du TCT actuel (33). La dernière génération du test Quantiferon est également disponible depuis peu. Le test QuantiFERON-TB Gold Plus inclut de nouveaux antigènes conçus pour accroître la sensibilité du test chez les groupes immunodéprimés, notamment les personnes vivant avec le VIH. Selon les premières évaluations indépendantes, toutefois, la sensibilité de ce nouveau test ne serait que peu améliorée (34). Des variations du test TLIG utilisant d'autres indicateurs immunitaires en réponse à la stimulation par les antigènes de la tuberculose sont également à l'étude. L'un de ces indicateurs est la cytokine IP-10, qui est produite en quantités beaucoup plus abondantes que l'interféron gamma. L'utilisation d'un tel indicateur pourrait à la fois accroître la sensibilité du test, en particulier chez les groupes immunodéprimés, et réduire le temps de dépistage, ce qui nous offre un test se rapprochant du véritable test pouvant être utilisé au point de service (35).

En plus des questions de sensibilité, ni le TCT ni le TLIG ne peuvent différencier de manière précise la tuberculose active de l'ITL, et aucun ne peut prévoir la réactivation de l'ITL (29,35,36). Des progrès s'imposent dans le domaine du diagnostic de l'ITL afin de mettre au point des outils améliorés pour le diagnostic de l'ITL et la prévision de sa réactivation. Il est crucial d'obtenir une compréhension plus approfondie de l'immunologie de l'ITL et des facteurs sous-jacents associés à l'évolution de cette infection en tuberculose active, pour déterminer de nouveaux biomarqueurs ou signatures immunitaires qui jetteront les bases de nouveaux outils de diagnostic de l'ITL et outils de surveillance du succès des schémas thérapeutiques. Une avancée prometteuse dans ce domaine repose sur la signature de transcription de 16 gènes par l'ARN messager dans le sang, qui permet de prévoir l'évolution de la maladie et qui peut distinguer l'infection latente de la tuberculose active (37). Il semble également y avoir un lien avec la charge bactérienne, la signature de transcription disparaissant après le traitement de la tuberculose. La mise au point de tests diagnostiques permettant d'identifier les personnes chez qui les risques de réactivation et d'apparition de la tuberculose sont les plus élevés pourrait aider à guider les stratégies d'intervention axées sur les personnes les plus à risque de réactivation et donc sur celles ayant le plus besoin de traitements préventifs.

La stratégie pour éliminer la tuberculose

Pour les pays comme le Canada qui ont déjà atteint les jalons de la Stratégie pour mettre fin à la tuberculose (< 100 cas de tuberculose/million), l'OMS a élaboré un cadre d'action pour favoriser l'atteinte des cibles d'élimination de cette maladie (< 1 cas de tuberculose/million) d'ici 2050 (38). Ce cadre a été conçu en tenant compte du fait que, dans les pays à faible incidence, la transmission de la tuberculose est rare dans la population en général et, à part quelques éclosions occasionnelles, la plupart des cas de tuberculose active sont dus à la réactivation d'une ITL (9,39).

En 2015, l'OMS a publié des directives sur le dépistage, le traitement et la prise en charge de l'ITL chez les personnes infectées pour lesquelles le risque d'évolution en maladie active était le plus élevé (5). Ces directives préconisent l'adoption d'une approche ciblée en matière de santé publique, qui inclut le dépistage dans certains groupes à haut risque de réactivation de l'ITL, associé à un traitement préventif chez les personnes pour qui ce traitement sera le plus bénéfique (40,41). Les groupes cibles incluent les personnes vivant avec le VIH, les adultes et les enfants en contact avec des personnes atteintes d'une tuberculose pulmonaire, les patients qui commencent un traitement par un inhibiteur du facteur de nécrose tumorale, les patients sous dialyse, les patients en préparation d'une greffe et les patients atteints d'une silicose. D'autres groupes vulnérables ou difficiles à joindre, dans lesquels l'incidence de la tuberculose est plus élevée, incluent les détenus, les personnes ayant une pharmacodépendance ou une dépendance à l'alcool, les intervenants auprès des sans-abri, les résidents d'établissements de soins de longue durée, les peuples autochtones et les immigrants en provenance de pays où le fardeau de la tuberculose est élevé. Un dépistage systématique est recommandé auprès de ces groupes à haut risque dans les pays qui disposent des ressources à cette fin. Le TLIG et le TCT sont tous deux recommandés comme outils de dépistage; une radiographie pulmonaire devrait être réalisée avant d'instaurer un traitement de l'ITL pour exclure une tuberculose active. De plus, les patients qui reçoivent un traitement pour l'ITL devraient être suivis régulièrement afin de détecter tout effet secondaire néfaste possible (5).

Certains éléments des directives de l'OMS sont actuellement mis en œuvre au Canada, et le dépistage et le traitement de l'ITL chez les personnes à haut risque d'être atteintes d'une tuberculose active est l'un des domaines prioritaires définis dans le cadre d'action fédéral pour la prévention et le contrôle de la tuberculose du gouvernement du Canada (42). Les *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*, élaborées conjointement par la Société canadienne de thoracologie et l'Agence de la santé publique du Canada, recommandent le dépistage ciblé des groupes considérés comme à risque accru de réactivation de l'ITL, ces groupes étant comparables à ceux énoncés dans les directives de l'OMS pour la prise en charge de l'infection tuberculeuse latente (14). Comme il est probable que ces approches ciblées en matière de dépistage et de traitement relèveront principalement des prestataires de soins primaires, il est important que les médecins soient informés des politiques de dépistage et de prise en charge de l'ITL afin de pouvoir reconnaître les facteurs de risque. Pour déterminer les personnes

devant faire l'objet d'un dépistage et d'un traitement de l'ITL, il s'agit avant tout de soupeser le risque d'exposition préalable à la tuberculose et de réactivation de l'infection en regard du risque d'hépatotoxicité et de la probabilité d'achèvement du traitement.

Conclusion

La réactivation de la tuberculose chez les personnes atteintes d'une ITL non traitée est une importante source de nouveaux cas de tuberculose active et de transmission de la maladie. De fait, la réactivation est responsable de la majorité des nouveaux cas de tuberculose dans les pays où l'incidence est faible, comme le Canada. Pour atteindre les objectifs d'élimination de la tuberculose, la priorité doit aller au dépistage ciblé de l'ITL et au traitement des groupes marginalisés et difficiles à joindre, ainsi que des personnes à haut risque de réactivation. La mise au point de schémas prophylactiques efficaces et de plus courte durée, ainsi que de nouveaux tests plus sensibles pour le diagnostic de l'ITL permettant de détecter les personnes chez qui le risque de réactivation de la tuberculose est le plus grand, sont toutes des mesures qui favoriseront l'atteinte des objectifs pour éliminer la tuberculose.

Conflit d'intérêts

Aucun.

Contributions

SK : conceptualisation, préparation de la version originale, examen et révision. TBB : conceptualisation, examen et révision.

Références

1. Organisation mondiale de la Santé. Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde 2016. Genève: OMS; 2016. Disponible à l'adresse : http://www.who.int/tb/publications/global_report/fr/.
2. Barry CE, 3rd, Boshoff HI, Dartois V, Dick T, Ehrt S, Flynn J, Schnappinger D, Wilkinson RJ, Young D. The spectrum of latent tuberculosis: rethinking the biology and intervention strategies. Nat Rev Microbiol. 2009;7:845-55.
3. World Health Organization. The End TB Strategy. Geneva: WHO; 2014.
4. Dye C, Glaziou P, Floyd K, Raviglione M. Prospects for tuberculosis elimination. Annu Rev Public Health. 2013;34:271-86. doi; 10.1146/annurev-publhealth-031912-114431.
5. Organisation mondiale de la Santé. Directives pour la prise en charge de l'infection tuberculeuse latente. Genève: OMS; 2015. Disponible à l'adresse : http://www.who.int/tb/publications/latent-tuberculosis-infection/fr/.
6. Houben RM, Dodd PJ. The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. PLoS Med. 2016;13: e1002152.
7. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. Am J Epidemiol. 1974;99:131-8.
8. Vynnycky E, Fine PE. The natural history of tuberculosis: the implications of age-dependent risks of disease and the role of reinfection. Epidemiol Infect. 1997;119:183-201.
9. Shea KM, Kammerer JS, Winston CA, Navin TR, Horsburgh CR Jr. Estimated rate of reactivation of latent tuberculosis infection in the United States, overall and by population subgroup. Am J Epidemiol. 2014;179:216-25.
10. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. N Engl J Med. 2015;372:2127-35.
11. Selwyn PA, Hartel D, Lewis VA, Schoenbaum EE, Vermund SH, Klein RS, Walker AT, Friedland GH. A prospective study of the risk of tuberculosis among intravenous drug users with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med. 1989;320:545-50.
12. Moore D, Liechty C, Ekwaru P, Were W, Mwima G, Solberg P, Rutherford R, Mermin J. Prevalence, incidence and mortality associated with tuberculosis in HIV-infected patients initiating antiretroviral therapy in rural Uganda. AIDS. 2007;21:713-9.
13. Lawn SD, Churchyard G. Epidemiology of HIV-associated tuberculosis. Curr Opin HIV AIDS. 2009;4(4):325-33.
14. Normes Canadiennes pour la lutte antituberculeuse 7e édition. Ottawa: Agence de la santé publique du Canada; 2014. p. 1-513. Disponible à l'adresse : http://www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/pubs/tb-canada-7/appendix-annexe-a-fra.php.
15. Christopoulos AI, Diamantopoulos AA, Dimopoulos PA, Goumenos DS, Barbalias GA. Risk factors for tuberculosis in dialysis patients: a prospective multi-center clinical trial. BMC Nephrol. 2009;10:36.
16. Sidhu A, Verma G, Humar A, Kumar D. Outcome of latent tuberculosis infection in solid organ transplant recipients over a 10-year period. Transplantation. 2014;98:671-5.
17. Rees D, Murray J. Silica, silicosis and tuberculosis. Int J Tuberc Lung D. 2007;11(5):474-84.
18. Keane J, Bresnihan B. Tuberculosis reactivation during immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: diagnostic and therapeutic strategies. Curr Opin Rheumatology. 2008;20:443-9.
19. Jick SS, Lieberman ES, Rahman MU, Choi HK. Glucocorticoid use, other associated factors, and the risk of tuberculosis. Arthritis Rheum. 2006;55:19-26.
20. Jeon CY, Murray MB. Diabetes mellitus increases the risk of active tuberculosis: a systematic review of 13 observational studies. PLoS Med. 2008;5:e152.
21. Rehm J, Samokhvalov AV, Neuman MG, Room R, Parry C, Lonnroth K, Patra J, Poznyak V, Popova S. The association between alcohol use, alcohol use disorders and tuberculosis (TB). A systematic review. BMC Public Health. 2009;9:450.
22. Maurya V, Vijayan VK, Shah A. Smoking and tuberculosis: an association overlooked. Int J Tuberc Lung Dis. 2002;6(11):942-51.
23. Lönnroth K, Williams BG, Cegielski P, Dye C. A consistent log-linear relationship between tuberculosis incidence and body mass index. Int J Epidemiol. 2010;39:149-55.

24. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? Int J Tuberc Lung Dis. 1999;3(10):847-50.

25. LoBue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: an update. Respirology. 2010;15:603-22.

26. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore V, Hackman J, Hamilton CD, Menzies D, Kerrigan A, Weis SE, Weiner M, Wing D, Conde MB, Bozeman L, Horsburgh CR, Chaisson RE; TB Trials Consortium PREVENT TB Study Team. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. N Engl J Med. 2011;365:2155-66.

27. Pease C, Amaratunga KR, Alvarez GG. Un schéma thérapeutique plus court qui s'annonce prometteur pour le traitement de l'infection tuberculeuse latente chez les Canadiens à risque. Relevé des maladies transmissibles au Canada. 2017;43(3):73-8. Diponible à l'adresse : http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/17vol43/dr-rm43-3-4/ar-02-fra.php.

28. Pai M, Denkinger CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, Metcalfe JZ, Cattamanchi A, Dowdy DW, Dheda K, Banaei N. Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. Clin Microbiol Rev. 2014;27:3-20.

29. Wallis RS, Pai M, Menzies D, Doherty TM, Walzl G, Perkins MD, Zumla A. Biomarkers and diagnostics for tuberculosis: progress, needs, and translation into practice. Lancet. 2010;375:1920-37.

30. Cattamanchi A, Smith R, Steingart KR, Metcalfe JZ, Date A, Coleman C, Marston BJ, Huang L, Hopewell PC, Pai M. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in HIV-infected individuals: a systematic review and meta-analysis. J Acquir Immune Defic Syndr. 2011;56:230-8.

31. Santin M, Munoz L, Rigau D. Interferon-γ release assays for the diagnosis of tuberculosis and tuberculosis infection in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2012;7:e32482.

32. Ferguson TW, Tangri N, Macdonald K, Hiebert B, Rigatto C, Sood MM, Shaw S, Lerner B, Xu Y, Mahmud V, Komenda P. The diagnostic accuracy of tests for latent tuberculosis infection in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. Transplantation. 2015;99(5):1084-91. doi: 10.1097/TP.0000000000000451. Disponible à l'adresse : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25286055.

33. Hoff ST, Peter JG, Theron G, Pascoe M, Tingskov PN, Aggerbeck H, Kolbus D, Ruhwald M, Andersen P, Dheda K. Sensitivity of C-Tb: a novel RD-1-specific skin test for the diagnosis of tuberculosis infection. Eur Respir J. 2016;47:919-28.

34. Barcellini L, Borroni E, Brown J, Brunetti E, Campisi D, Castellotti PF, Codecasa LR, Cugnata F, Di Serio C, Ferrarese M, Goletti D, Lipman M, Rancoita PM, Russo G, Tadolini M, Vanino V, Cirillo DM. First evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus performance in contact screening. Eur Respir J. 2016; 48(5):1411-9.

35. Chegou NN, Heyckendorf J, Walzl G, Lange C, Ruhwald M. Beyond the IFN-γ horizon: biomarkers for immunodiagnosis of infection with Mycobacterium tuberculosis. Eur Respir J. 2014;43:1472-86.

36. Pai M, Schito M. Tuberculosis diagnostics in 2015: landscape, priorities, needs, and prospects. J Infect Dis. 2015;211 Suppl 2:S21–8.

37. Zak DE, Penn-Nicholson A, Scriba TJ, Thompson E, Suliman S, Amon LM, Mahomed H, Erasmus M, Whatney W, Hussey GD, Abrahams D, Kafaar F, Hawkridge T, Verver S, Hughes EJ, Ota M, Sutherland J, Howe R, Dockrell HM, Boom WH, Thiel B, Ottenhoff TH, Mayanja-Kizza H, Crampin AC, Downing K, Hatherill M, Valvo J, Shankar S, Parida SK, Kaufmann SH, Walzl G, Aderem A, Hanekom WA; ACS and GC6-74 cohort study groups. A blood RNA signature for tuberculosis disease risk: a prospective cohort study. Lancet. 2016;387(10035):2312-22.

38. Lönnroth K, Migliori GB, Raviglione MC, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R, Douglas P, Falzon D, Gaudreau MA, Goletti D, LoBue P, Matteelli A, Njoo H, Ochoa EA, Solovic I, Story A, Tayeb T, van der Werf MJ, Weil D, Zellweger JP. Towards TB elimination: an action framework for low-incidence countries. Geneva: World Health Organization; 2014.

39. Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R, Douglas P, Falzon D, Gaudreau MA, Goletti D, González Ochoa ER, LoBue P, Matteelli A, Njoo H, Solovic I, Story A, Tayeb T, van der Werf MJ, Weil D, Zellweger JP, Abdel Aziz M, Al Lawati MR, Aliberti S, Arrazola de Onate W, Barreira D, Bhatia V, Blasi F, Bloom A, Bruchfeld J, Castelli F, Centis R, Chemtob D, Cirillo DM, Colorado A, Dadu A, Dahle UR, De Paoli L, Dias HM, Duarte R, Fattorini L, Gaga M, Getahun H, Glaziou P, Goguadze L, Del Granado M, Haas W, Järvinen A, Kwon GY, Mosca D, Nahid P, Nishikiori N, Noguer I, O'Donnell J, Pace-Asciak A, Pompa MG, Popescu GG, Robalo Cordeiro C, Rønning K, Ruhwald M, Sculier JP, Simunović A, Smith-Palmer A, Sotgiu G, Sulis G, Torres-Duque CA, Umeki K, Uplekar M, van Weezenbeek C, Vasankari T, Vitillo RJ, Voniatis C, Wanlin M, Raviglione MC. Towards TB elimination: an action framework for low-incidence countries. Eur Respir J. 2015;45(4):928-52.

40. Uplekar M, Weil D, Lonnroth K, Jaramillo E, Lienhardt C, Dias HM, Falzon D, Floyd K, Gargioni G, Getahun H, Gilpin C, Glaziou P, Grzemska M, Mirzayev F, Nakatani H, Raviglione M; WHO's Global TB Programme. WHO's new end TB strategy. Lancet. 2015;385:1799-801.

41. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, Aziz MA, Baddeley A, Barreira D, Den Boon S, Borroto Gutierrez SM, Bruchfeld J, Burhan E, Cavalcante S, Cedillos R, Chaisson R, Chee CB, Chesire L, Corbett E, Dara M, Denholm J, de Vries G, Falzon D, Ford N, Gale-Rowe M, Gilpin C, Girardi E, Go UY, Govindasamy D, D Grant A, Grzemska M, Harris R, Horsburgh CR Jr, Ismayilov A, Jaramillo E, Kik S, Kranzer K, Lienhardt C, LoBue P, Lönnroth K, Marks G, Menzies D, Migliori GB, Mosca D, Mukadi YD, Mwinga A, Nelson L, Nishikiori N, Oordt-Speets A, Rangaka MX, Reis A, Rotz L, Sandgren A, Sane Schepisi M, Schunemann HJ, Sharma SK, Sotgiu G, Stagg HR, Sterling TR, Tayeb T, Uplekar M, van der Werf MJ, Vandevelde W, van Kessel F, van't Hoog A, Varma JK, Vezhnina N, Voniatis C, Vonk Noordegraaf-Schouten M, Weil D, Weyer K, Wilkinson RJ, Yoshiyama T, Zellweger JP, Raviglione M. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. Eur Respir J. 2015;46:1563-76.

42. Prévention et contrôle de la tuberculose au Canada: un cadre d'action fédéral. Ottawa: Agence de la santé publique du Canada; 2014. p. 1-14. Disponible à l'adresse : http://www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/pubs/tpc-pct/index-fra.php.

Un schéma thérapeutique plus court qui s'annonce prometteur pour le traitement de l'infection tuberculeuse latente chez les Canadiens à risque

C Pease[1], KR Amaratunga[2,3], GG Alvarez[1,3,4]*

Affiliations

[1] Division de pneumologie, Université d'Ottawa, Ottawa (Ontario)

[2] Centre de la lutte contre les maladies transmissibles et les infections, Agence de la santé publique du Canada, Ottawa (Ontario)

[3] Département de médecine, division des maladies infectieuses, Université d'Ottawa, Ottawa (Ontario)

[4] Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa, Ottawa (Ontario)

***Correspondance :** galvarez@ohri.ca

Résumé

Malgré les succès récents qui ont permis de réduire l'incidence de la tuberculose, cette maladie demeure un important problème au Canada, en particulier chez les personnes nées à l'étranger et les populations autochtones. Le traitement de l'infection tuberculeuse latente (ITL) est l'un des éléments clés de la stratégie visant à lutter contre cette maladie. Le traitement classique consiste en la prise quotidienne d'isoniazide (INH) pendant neuf mois. Au cours des dernières années, des schémas thérapeutiques de plus courte durée ont été mis au point dans l'espoir d'accroître les taux d'acceptation et d'achèvement du traitement. Le plus court et le plus récent de ces traitements associe l'INH et la rifapentine administrés une fois par semaine pendant 12 semaines (3HP), habituellement en thérapie sous observation directe. Ce schéma a été approuvé par la Food and Drug Administration aux États-Unis, mais il n'est pas encore autorisé au Canada.

Si l'on se fie aux études d'observation et essais randomisés contrôlés dont le nombre augmente rapidement, le schéma 3HP pendant 12 semaines semble avoir une efficacité comparable à celle du traitement de neuf mois par l'INH, en plus de présenter un profil d'événements indésirables favorable et d'offrir de meilleurs taux d'achèvement du traitement. Bien que le taux d'acceptation du traitement, ou le rôle du traitement auto-administré ou la rentabilité du schéma thérapeutique dans le contexte canadien, restent à déterminer, le 3HP semble donc offrir un traitement de rechange prometteur aux traitements existants de l'ITL.

Citation proposée : Pease C, Amaratunga KR, Alvarez GG. Un schéma thérapeutique plus court qui s'annonce prometteur pour le traitement de l'infection tuberculeuse latente chez les Canadiens à risque. Relevé des maladies transmissibles au Canada. 2017;43(3):73-8.

Introduction

Bien que l'incidence de la tuberculose active au Canada ait progressivement diminué au cours de la dernière décennie, cette maladie demeure un important problème de santé qui touche de manière disproportionnée les populations marginalisées (1). De fait, le fardeau de la maladie repose essentiellement sur les populations nées à l'étranger et les populations autochtones nées au Canada, qui représentent 90 % des cas de tuberculose active (1). En 2014, 69 % des nouveaux cas déclarés de tuberculose active au Canada ont été recensés chez des immigrants parmi lesquels le taux d'incidence était de 13,7/100 000 (1). Le taux d'incidence était encore plus élevé (19,3/100 000) chez les Premières nations, qui représentent la majeure partie des Autochtones nés au Canada (1). C'est toutefois chez les Inuits que le taux le plus élevé de tuberculose active a été observé au Canada, l'incidence ayant atteint 198,3/100 000, soit un taux 300 fois plus élevé que dans la population non-autochtone née au Canada (1). Ce taux se compare au fardeau de la tuberculose dans des pays en développement comme l'Afghanistan, l'Éthiopie et le Bangladesh (2).

L'Organisation mondiale de la Santé a élaboré une stratégie ambitieuse pour mettre fin à l'épidémie mondiale de tuberculose d'ici 2035, son objectif étant d'atteindre un taux d'incidence mondial inférieur à 100 cas par million d'habitants (3). La mise au point de tests fiables et de traitements efficaces de l'infection tuberculeuse latente (ITL), pour éviter que cette infection évolue en tuberculose active chez les populations à risque, est l'un des éléments essentiels de l'approche globale proposée pour éliminer la tuberculose (3). L'ITL survient lorsque des personnes sont exposées à une tuberculose infectieuse active et que leur système immunitaire séquestre des bacilles *Mycobacterium tuberculosis* viables, sans qu'il y ait manifestation de la maladie active (4). Bien que l'ITL ne soit ni infectieuse ni symptomatique, le risque cumulé pendant la vie entière que l'ITL évolue en tuberculose active à la suite d'une réactivation des bacilles séquestrés varie de 5 % à 15 % (5). Sur le plan clinique, le

diagnostic de l'ITL repose sur un test cutané à la tuberculine (TCT) ou un test de libération de l'interféron gamma (TLIG) positif, en l'absence de tuberculose active (6). Bien qu'aucun de ces tests ne représente un étalon-or, ils sont les tests recommandés pour le diagnostic de l'ITL au Canada (6).

Traitement de l'infection tuberculeuse latente

Le traitement des personnes atteintes d'ITL réduit de 60 % à 90 % le risque de manifestation de la maladie active (7), ce qui en retour prévient la transmission continue (8). Bien que l'efficacité du traitement pour prévenir la tuberculose active soit un aspect important à prendre en compte au moment de choisir le schéma thérapeutique, il ne s'agit pas du seul facteur. Le but du traitement est de réduire le risque pour un individu de présenter la forme active de la maladie, ainsi que de réduire la transmission de la tuberculose dans la population. Parmi les autres facteurs importants à considérer, mentionnons les taux prévus d'acceptation (proportion de personnes qui entreprennent le traitement parmi celles à qui celui-ci est proposé) et d'achèvement (proportion de personnes qui acceptent le traitement et le terminent). Les effets indésirables du traitement sont un autre élément qui revêt une grande importance, notamment du fait que le traitement de l'ITL est habituellement administré à des patients en bonne santé dans l'espoir de prévenir la maladie. Enfin, le rapport coût-efficacité du schéma thérapeutique proposé doit être évalué en regard de celui d'autres interventions possibles.

La norme internationale et canadienne actuelle en matière de traitement de l'ITL consiste en la prise quotidienne d'isoniazide pendant neuf mois (INH9) (6). La durée prolongée de ce traitement peut toutefois nuire à son achèvement (9). Un traitement plus court prévoit la prise quotidienne de rifampicine (RMP) pendant quatre mois. Ce schéma s'est révélé aussi sûr que l'INH9, en plus de présenter un meilleur taux d'observance; son efficacité reste toutefois à établir (10,11). À cette fin, un essai randomisé contrôlé multicentrique multinational comparant l'efficacité de la rifampicine à celle de l'INH9 devrait bientôt être terminé (12). Une autre solution consiste en l'association INH et RMP, prise une fois par jour pendant 3 à 4 mois. Le profil d'innocuité et d'efficacité de ce schéma est sans doute comparable à celui des schémas à base d'INH (13,14).

Cependant, même ces schémas de plus courte durée requièrent la prise quotidienne de médicaments pendant plusieurs mois. Un nouveau schéma récemment mis au point consiste en un traitement associant l'INH et la rifapentine administrés une fois par semaine pendant 12 semaines (3HP). La rifapentine avait initialement été mise au point pour le traitement de la tuberculose active durant les années 1970 et au début des années 1980 (15), mais son utilisation chez les patients infectés par le VIH durant la phase de prolongation du traitement de la tuberculose active a révélé des taux de résistance au traitement supérieurs à ceux observés avec la rifampicine (16). C'est pourquoi la rifapentine n'est pas recommandée pour le traitement de la tuberculose active au Canada (17). Il s'agit néanmoins d'un schéma thérapeutique de courte durée efficace, qui requiert un nombre de doses bien inférieur à celui associé à tous les autres schémas. Ce schéma a récemment été approuvé pour le traitement de l'ITL par la Food and Drug Administration des États-Unis, mais il n'est pas encore autorisé au Canada.

Efficacité du traitement

Le premier essai randomisé contrôlé visant à évaluer l'efficacité du 3HP pour le traitement de l'ITL a été publié en 2006 (18), soit plus de 20 ans après la mise au point de la rifapentine (15). Comme dans le cas d'autres essais randomisés contrôlés plus récents, le 3HP a été évalué en thérapie sous observation directe (18-21). Cet essai, qui a comparé le 3HP à un schéma prévoyant la prise quotidienne de RMP et de pyrazinamide pendant deux mois, a révélé que le 3HP était aussi efficace pour prévenir la tuberculose active, en plus d'avoir moins d'effets indésirables (18). Il convient de préciser que l'association RMP et pyrazinamide n'est plus recommandée pour le traitement de l'ITL, car elle est associée à un risque plus élevé d'atteinte hépatique grave et de décès que l'INH (6). Un essai subséquent mené auprès de patients vivant avec le VIH a démontré l'efficacité comparable du 3HP, de l'INH administré pendant six mois, de l'INH administré de façon continue pendant jusqu'à six ans, ainsi que de l'association INH et RMP pendant 12 semaines (19). Ces résultats ont mené à la conduite de l'essai PREVENT TB, un large essai randomisé contrôlé multicentrique de non-infériorité comparant le 3HP en thérapie sous observation directe et l'INH9 auto-administré (20). Cet essai, qui a été mené auprès d'environ 4 000 patients par groupe, a établi la non-infériorité du 3HP par rapport à l'INH9 (20). Pour autant que nous sachions, aucun essai comparant le 3HP auto-administré à l'INH9 n'a été publié. Des résultats comparables ont été obtenus lors d'une étude de suivi de l'essai PREVENT TB, menée cette fois-ci auprès d'une population pédiatrique (21). Une revue systématique Cochrane (22) en 2013 et une récente méta-analyse en réseau corroborent également l'efficacité du 3HP (14). Une méta-analyse en réseau précédente, publiée en 2014, n'avait établi aucun avantage statistiquement significatif du 3HP pour la prévention de la tuberculose active comparativement à d'autres schémas. Il convient toutefois de souligner la complexité de l'interprétation de cette méta-analyse du fait de l'inclusion de nombreuses études n'ayant pas confirmé la présence de l'ITL (23).

Acceptation et achèvement du traitement

Comme l'acceptation d'un traitement ne peut être évaluée de manière précise lors d'essais randomisés (car les patients acceptent de participer à un essai, mais non de prendre un schéma thérapeutique particulier), les données se limitent aux études d'observation. Malheureusement, les taux d'acceptation des traitements dans de telles études sont souvent faibles. Lors d'une étude sur tous les patients ayant obtenu un résultat positif au test de dépistage de l'ITL au Tennessee entre 2002 et 2006, seulement 53 % des patients à qui un traitement a été offert ont commencé le traitement et, parmi ceux-ci, seulement 54 % l'ont terminé (24). De même, selon une récente méta-analyse de 58 études publiées entre 1946 et 2015, et dont un grand nombre ont été réalisées dans des pays à revenu élevé, seulement 30 % environ des personnes atteintes d'une ITL ont commencé le traitement qui leur avait été proposé et seulement 18,8 % l'ont terminé (25). Toujours selon cette méta-analyse, le taux d'acceptation des schémas thérapeutiques basés sur l'isoniazide en monothérapie a été estimé à 62 % (25). Les études incluses dans cette méta-analyse portaient sur une variété de schémas et ont été menées auprès d'un éventail de populations, notamment des personnes en contact avec des patients atteints

de tuberculose active, des populations marginalisées, des immigrants et la population en général (25).

Une étude réalisée en 2016 par le service de santé de la ville de New York a révélé un taux d'acceptation de 60 % (302 patients sur 503) pour le 3HP, comparativement à 18 % pour les autres traitements (92 patients sur 503); les autres patients ont refusé tous les traitements (26). Le taux global d'acceptation était comparable au taux observé en clinique parmi les témoins historiques à qui l'INH9 a été le principal traitement offert (26). Chez les personnes ayant opté pour un autre traitement, la thérapie sous observation directe en clinique, requise pour le 3HP, a été la principale raison invoquée pour refuser ce traitement (26).

L'amélioration des taux d'achèvement du traitement est un objectif clé des schémas de plus courte durée. Durant l'essai randomisé contrôlé mené en 2006 par Schechter *et al.*, le taux d'achèvement pour les schémas 3HP et RMP/pyrazinamide a été d'environ 93 % (18). Pour leur part, Martinson *et al.* ont observé un taux d'achèvement de 95,7 % pour le 3HP, soit un taux supérieur à celui des schémas de comparaison (19). Dans l'essai PREVENT TB, 82 % des patients du groupe 3HP ont terminé le traitement, comparativement à 69 % dans le groupe INH9 ($p < 0,001$) (27). Parmi les facteurs de risque du non-achèvement du traitement, mentionnons la manifestation d'effets indésirables, l'abus d'alcool ou d'autres drogues et des antécédents d'incarcération (27). Une méta-analyse en réseau d'essais randomisés contrôlés a révélé un taux d'achèvement plus élevé pour le 3HP et pour l'association INH/RMP que pour l'INH en monothérapie (14).

Des études d'observation ont corroboré ces taux d'achèvement plus élevés pour le 3HP. Dans les cliniques de lutte contre la tuberculose du service de santé de la ville de New York, 196 patients sur 302 (65 %) ont terminé le traitement 3HP, comparativement à 42 sur 92 (46 %) parmi ceux ayant opté pour un autre traitement ($p < 0,01$), ce qui est supérieur au taux de 34 % observé parmi les témoins historiques ($p < 0,01$) (26). Chez des détenus incarcérés en Californie, 77 patients sur 91 (85 %) ont terminé le traitement 3HP, comparativement à une proportion de 28 sur 154 (18 %) pour l'INH9 (28). Dans le cadre d'une étude d'observation réalisée dans un centre de santé communautaire des États-Unis, 35 patients sur 45 (78 %) du groupe 3HP et 49 patients sur 94 (52 %) du groupe INH9 ont terminé leur traitement ($p = 0,005$) (29). On ignore toujours dans quelle mesure la thérapie sous observation directe influe sur le taux d'achèvement.

Événements indésirables

Les événements indésirables sont un autre élément crucial dans le choix du traitement de l'ITL. Durant l'essai PREVENT TB, des taux élevés de réactions d'hypersensibilité au sens large ont été associés au traitement 3HP (20). Cependant, la définition de ces réactions variait considérablement, en raison notamment d'une association de quelque 17 critères cliniques possibles, et la gravité de ces réactions n'a pas été définie au départ (20). En raison des préoccupations suscitées par ces réactions, les *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse* recommandent que ce schéma ne soit administré que sous surveillance étroite (6). En 2015, Sterling *et al.* ont publié une analyse plus détaillée des événements indésirables observés durant l'essai PREVENT TB qui a permis de clarifier cette question (30). Les réactions systémiques aux médicaments ont été plus fréquentes dans le groupe 3HP qu'avec le schéma INH9, les taux s'établissant à 138/3 893 (3,5 %) et à 15/3 659 (0,4 %), respectivement ($p < 0,001$) (30). Il s'agissait dans la plupart des cas de syndrome pseudogrippal (63 %) ou de réactions cutanées (17 %) (30). Les réactions graves ont été rares (0,3 %) et elles ont été associées à la prise concomitante d'autres médicaments et à la race blanche (30). Aucun patient n'a eu de réaction anaphylactique et aucun décès n'a été attribué au médicament (30).

La déclaration d'événements indésirables a été limitée aux premiers essais sur le schéma 3HP (18,19). Cependant, les taux d'hépatotoxicité chez les patients sous 3HP ont été inférieurs à ceux observés avec les traitements de comparaison dans tous les essais randomisés contrôlés (18-21). Durant l'essai PREVENT TB, une hépatotoxicité a été observée chez 18 patients sur 4 040 (0,4 %) du groupe 3HP, contre 103 patients sur 3 759 (2,7 %) dans le groupe INH9 (20). Selon une étude de surveillance post-commercialisation inédite menée auprès de 2 134 patients sous 3HP aux États-Unis, le profil d'effets secondaires a été comparable à celui observé durant l'essai PREVENT TB (20,31). De la fièvre et des frissons ont été signalés chez 126 patients sur 2 134 (6 %) et une myalgie ou arthralgie chez 148 patients sur 2 134 (7 %) (31). Le taux d'hépatotoxicité a été de 0,5 % (10/2 134). Chez les détenus, 5/91 (5,5 %) ont présenté une fièvre transitoire et des frissons (28). Selon un récent examen systématique des événements indésirables associés au 3HP, les taux de ces événements se comparaient favorablement à ceux d'autres traitements de l'ITL, les taux de syndrome pseudogrippal étant toutefois plus élevés alors que les taux d'hépatotoxicité étaient moindres (32). Le **tableau 1** présente une comparaison entre les traitements INH9 et 3HP.

Tableau 1 : Schéma thérapeutique et taux d'acceptation, d'achèvement et d'événements indésirables de l'isoniazide (INH) et de l'association INH et rifapentine (3HP)

Médicament	Schéma posologique	Observation?	Taux d'acceptation	Taux d'achèvement	Taux de réactions systémiques aux médicaments	Hépatotoxicité
Isoniazide (INH9)	Dose quotidienne pendant 9 mois	Non. Auto-administration	62 %[1] (26)	18 à 69 % (27-30)	0,4 % (31)	2,7 % (20)
INH + rifapentine (3HP)[2]	Dose hebdomadaire pendant 12 semaines	Oui. Thérapie sous observation directe	60 % (27)	65 % à 95 % (18,19,27-30)	3,5 % (31)	0,4 % (20)

[1] Certains patients inclus dans cette estimation ont reçu l'INH pendant six ou 12 mois, plutôt que neuf mois
[2] Remarque : Le schéma thérapeutique 3HP n'est pas encore autorisé au Canada

Rapport coût-avantage du traitement

Pour autant que nous sachions, le rapport coût-avantage du schéma 3HP n'a pas encore été évalué au Canada. Cependant, selon une analyse coût-efficacité réalisée aux États-Unis en 2013 et portant sur une période de 20 ans, le coût du traitement par cas de tuberculose évité a été de 4 294 $ US à 21 525 $ US plus élevé, alors que le coût par année de vie ajustée en fonction de la qualité a été de 911 $ US à 4 565 $ US plus élevé, pour le 3HP que pour l'INH9 (33). Une mise à jour incorporant les nouveaux prix moins élevés de la rifapentine a toutefois sensiblement modifié cette évaluation et a démontré, au contraire, des économies de coût par rapport au coût de l'INH9 (34). Une étude récente menée à Taïwan a aussi indiqué des économies de coût (35). Il est toutefois difficile de tirer des conclusions générales à partir d'analyses coût-efficacité réalisées dans différents pays, en raison des différences entre les systèmes de santé, la géographie et les facteurs économiques locaux (36). Il importe donc de mener des études de haute qualité et propres au contexte canadien sur le rapport coût-avantage des différents traitements de l'ITL.

Conclusion

Bien que la tuberculose demeure un défi au Canada, en particulier chez les populations nées à l'étranger et les peuples autochtones, de nouveaux schémas thérapeutiques offrent de plus larges possibilités de traitement de l'ITL. Par comparaison au schéma classique qui consiste en la prise quotidienne d'INH pendant neuf mois, le schéma du plus récent traitement 3HP est plus court et tout aussi efficace; son taux d'achèvement est également meilleur et son profil d'effets indésirables est généralement favorable. Cependant, des incertitudes persistent quant aux taux d'acceptation et d'achèvement du traitement, compte tenu du fait que celui-ci est actuellement administré sous observation directe; on ignore également le rôle du traitement auto-administré et les effets qu'aurait ce schéma dans les communautés éloignées. Le rapport coût-avantage de ce traitement dans le contexte canadien n'a pas encore été établi. Plusieurs essais actuellement en cours aideront à répondre à ces questions. Une étude comparant l'observance d'un traitement auto-administré à celle d'un traitement 3HP sous observation directe est maintenant terminée (37), mais ses résultats n'ont pas encore été publiés. L'étude Taima TB 3HP, qui en est actuellement à la phase de recrutement à Iqaluit, au Nunavut, examinera les taux d'acceptation et d'achèvement du traitement 3HP par rapport à ceux observés avec le schéma thérapeutique basé sur la prise d'INH deux fois par semaine pendant 9 mois, qui est la norme dans ce territoire (38). Un essai à Ottawa tentera de comparer les taux d'acceptation et d'achèvement des traitements 3HP et INH9 dans un centre urbain canadien comptant une forte proportion de résidents nés à l'étranger. Ces essais aideront à préciser le rôle optimal du schéma 3HP en prévision de l'autorisation de ce traitement au Canada.

Conflit d'intérêts

Le Dr Alvarez est le chercheur principal de l'étude Taima TB 3HP menée à Iqaluit et à Ottawa. La Dre Amaratunga est la chercheure sur le site pour le volet de l'étude Taima TB 3HP qui est mené à Ottawa.

Contributions

Auteurs : GGA, CP; KRA : rédaction, examen et révision du manuscrit.

Références

1. La Tuberculose au Canada 2014 : Prédiffusion [Internet]. Ottawa: Agence de la santé publique du Canada; 2016 [consulté le 31 dec 2016]. Disponible à l'adresse : http://healthycanadians.gc.ca/publications/diseases-conditions-maladies-affections/tuberculosis-2014-tuberculose/index-fra.php#a1.
2. Rapport sur la lutte contre la tuberculose dans le monde 2016 [Internet]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2016 [consulté le 31 dec 2016]. Disponible à l'adresse : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/250441/1/9789241565394-eng.pdf?ua=1g.pdf?ua=1.
3. Lönnroth K, Migliori GB, Abubakar I, D'Ambrosio L, de Vries G, Diel R, Douglas P, Falzon D, Gaudreau MA, Goletti D, González Ochoa ER, LoBue P, Matteelli A, Njoo H, Solovic I, Story A, Tayeb T, van der Werf MJ, Weil D, Zellweger JP, Abdel Aziz M, Al Lawati MR, Aliberti S, Arrazola de Oñate W, Barreira D, Bhatia V, Blasi F, Bloom A, Bruchfeld J, Castelli F, Centis R, Chemtob D, Cirillo DM, Colorado A, Dadu A, Dahle UR, De Paoli L, Dias HM, Duarte R, Fattorini L, Gaga M, Getahun H, Glaziou P, Goguadze L, Del Granado M, Haas W, Järvinen A, Kwon GY, Mosca D, Nahid P, Nishikiori N, Noguer I, O'Donnell J, Pace-Asciak A, Pompa MG, Popescu GG, Robalo Cordeiro C, Rønning K, Ruhwald M, Sculier JP, Simunović A, Smith-Palmer A, Sotgiu G, Sulis G, Torres-Duque CA, Umeki K, Uplekar M, van Weezenbeek C, Vasankari T, Vitillo RJ, Voniatis C, Wanlin M, Raviglione MC. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. Eur Respir J. 2015;45:928-52. doi: 10.1183/09031936.00214014.
4. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, Bossink A, Magdorf K, Hölscher C, Kampmann B, Arend SM, Detjen A, Bothamley G, Zellweger JP, Milburn H, Diel R, Ravn P, Cobelens F, Cardona PJ, Kan B, Solovic I, Duarte R, Cirillo DM, C. Lange, TBNET. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to M. tuberculosis? A TBNET consensus statement. Eur Respir J. 2009;33(5):956-73. doi: 10.1183/09031936.00120908.
5. Comstock GW, Livesay VT, Woolpert SF. The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. Am J Epidemiol. 1974;99(2):131-8.
6. Menzies D, Alvarez GG, Khan K. Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse, 7ème édition. Ottawa: Agence de la santé publique du Canada; 2014. Chapitre 6, Le traitement de l'infection tuberculeuse latente; p. 133-62. Disponible à l'adresse : http://www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/pubs/tb-canada-7/tb-standards-tb-normes-ch6-fra.php.

7. Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: an update. Respirology. 2010:15(4):603-22.
8. Comstock GW, Ferebee SH, Hammes LM. A controlled trial of community-wide isoniazid prophylaxis in Alaska. Am Rev Respir Dis. 1967;95:935-43.
9. Li J, Munsiff SS, Tarantino T, Dorsinville M. Adherence to treatment of latent tuberculosis infection in a clinical population in New York City. Int J Infect Dis. 2010;14(4):e292-7. doi: 10.1016/j.ijid.2009.05.007.
10. Page KR, Sifakis F, Montes de Oca R, Cronin WA, Doherty MC, Federline L, Bur S, Walsh T, Karney W, Milman J, Baruch N, Adelakun A, Dorman SE. Improved adherence and less toxicity with rifampin vs isoniazid for treatment of latent tuberculosis. Arch Intern Med. 2006;166(17):1863-70.
11. Lardizabal A, Passannante M, Kojakali F, Hayden C, Reichman LB. Enhancement of treatment completion for latent tuberculosis infection with 4 months of rifampin. Chest. 2006;130:1712-7.
12. Randomized Clinical Trial Comparing 4RIF vs. 9INH for LTBI Treatment-effectiveness. www.clinicaltrials.gov. Disponible à l'adresse : https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00931736.
13. Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. Clin Infect Dis. 2005;40(5):670-6.
14. Pease C. *et al.* Efficacy and completion rates of rifapentine and isoniazid (3HP) compared to other treatment regimens for latent tuberculosis infection: a systematic review with network meta-analyses. (*Soumis pour publication*).
15. Neu HC. Antibacterial activity of DL 473, a C3-substituted rifamycin derivative. Antimicrob Agents Chemother. 1983;24:457-60.
16. Vernon A, Burman W, Benator D, Khan A, Bozeman L. Acquired rifamycin monoresistance in patients with HIV-related tuberculosis treated with once-weekly rifapentine and isoniazid. Lancet. 1999;353:1843-7.
17. Menzies D, Elwood K. Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse, 7ième édition. Ottawa: Agence de la santé publique du Canada; 2014. Chapitre 5 : La traitement de la tuberculose active; p. 103-133. Disponible l'adresse : http://www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/pubs/tb-canada-7/tb-standards-tb-normes-ch5-fra.php.
18. Schechter M, Zajdenverg R, Falco G, Barnes GL, Faulhaber JC, Coberly JS, Moore RD, Chaisson RE. Weekly rifapentine/isoniazid or daily rifampin/pyrazinamide for latent tuberculosis in household contacts. Am J Respir Crit Care Med. 2006;173:922-6.
19. Martinson NA, Barnes GL, Moulton LH, Msandiwa R, Hausler H, Ram M, McIntyre JA, Gray GE, Chaisson RE. New regimens to prevent tuberculosis in adults with HIV infection. N Engl J Med. 2011;365(1):11-20.
20. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS, Shang N, Gordin F, Bliven-Sizemore E, Hackman J, Hamilton CD, Menzies D, Kerrigan A, Weis SE, Weiner M, Wing D, Conde MB, Bozeman L, Horsburgh CR Jr, Chaisson RE; TB Trials Consortium PREVENT TB Study Team. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. N Engl J Med. 2011;365(23):2155-66.
21. Villarino ME, Scott NA, Weis SE, Weiner M, Conde MB, Jones B, Nachman S, Oliveira R, Moro RN, Shang N, Goldberg SV, Sterling TR; International Maternal Pediatric and Adolescents AIDS Clinical Trials Group; Tuberculosis Trials Consortium. Treatment for preventing tuberculosis in children and adolescents. JAMA Pediatr. 2015;169(3):247-55. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3158.
22. Sharma SK, Sharma A, Kadhiravan T, Tharyan P. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(7):Cd007545. doi:10.1002/14651858.CD007545.pub2.
23. Stagg HR, Zenner D, Harris RJ, Muñoz L, Lipman MC, Abubakar I. Treatment of latent tuberculosis infection a network meta-analysis. Ann Intern Med. 2014;161:419-28.
24. Cain KP, Garman KN, Laserson KF, Ferrousier-Davis OP, Miranda AG, Wells CD, Haley CA. Moving toward tuberculosis elimination: implementation of statewide targeted tuberculin testing in Tennessee. Am J Respir Crit Care Med. 2012;186:273-9. doi: 10.1164/rccm.201111-2076OC.
25. Alsdurf H, Hill PC, Matteelli A, Getahun H, Menzies D. The cascade of care in diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. Lancet Infect Dis. 2016:16(11):1269-78. doi:10.1016/S1473-3099(16)30216-X.
26. Stennis NL, Burzynski JN, Herbert C, Nilsen D, Macaraig M. Treatment for tuberculosis infection with 3 months of isoniazid and rifapentine in New York City Health Department clinics. Clin Infect Dis. 2016;62(1):53-9. doi: 10.1093/cid/civ766.
27. Moro RN, Borisov AS, Saukkonen J, Khan A, Sterling TR, Villarino ME, Scott NA, Shang N, Kerrigan A, Goldberg SV. Factors associated with noncompletion of latent tuberculosis infection treatment: experience from the PREVENT TB trial in the United States and Canada. Clin Infect Dis. 2016;62:1390-400. doi: 10.1093/cid/ciw126.
28. Juarez-Reyes M, Gallivan M, Chyorny A, O'Keeffe L, Shah NS. Completion rate and side-effect profile of three-month isoniazid and rifapentine treatment for latent tuberculosis infection in an urban county jail. Open Forum Infect Dis. 2016;3(1):ofv220. doi: 10.1093/ofid/ofv220.
29. Lines G, Hunter P, Bleything S. Improving treatment completion rates for latent tuberculosis infection: a review of two treatment regimens at a community health center. J Health Care Poor Underserved. 2015;26:1428-39. doi: 10.1353/hpu.2015.0126.
30. Sterling TR, Moro RN, Borisov AS, Phillips E, Shepherd G, Adkinson NF, Weis S, Ho C, Villarino ME; Tuberculosis Trials Consortium. Flu-like and other systemic drug reactions among persons receiving weekly rifapentine plus isoniazid or daily isoniazid for treatment of latent tuberculosis infection in the PREVENT tuberculosis study. Clin Infect Dis. 2015;61:527-35. doi: 10.1093/cid/civ323.
31. Ho C. Programmatic experience with the 12 dose isoniazid/rifapentine in the US: the Post-marketing Project. Paper

presented at: Stronger together: Stopping TB from laboratory to clinic. Proceedings of the 18th Annual Conference of the Union-NAR. 2014 Feb 27-Mar 1; Boston, Massachusetts, USA.

32. Pease C. *et al.* A systematic review of adverse events of rifapentine and isoniazid compared to other treatment regimens for latent tuberculosis infection. (*Soumis pour publication*).
33. Shepardson D, Marks SM, Chesson H, Kerrigan A, Holland DP, Scott N, Tian X, Borisov AS, Shang N, Heilig CM, Sterling TR, Villarino ME, Mac Kenzie WR. Cost-effectiveness of a 12-dose regimen for treating latent tuberculous infection in the United States. Int J Tuberc Lung Dis. 2013;17(12):1531-7. doi: 10.5588/ijtld.13.0423.
34. Shepardson D, MacKenzie WR. Update on cost-effectiveness of a 12-dose regimen for !atent tuberculous infection at new rifapentine prices. Int J Tuberc Lung Dis. 2014;18(6):751. doi: 10.5588/ijtld.14.0052.
35. Huang YW, Yang SF, Yeh YP, Tsao TC, Tsao SM. Impacts of 12-dose regimen for latent tuberculosis infection: treatment completion rate and cost-effectiveness in Taiwan. Medicine (Baltimore). 2016;95(34):e4126. doi: 10.1097/MD.0000000000004126.
36. Sculpher MJ, Pang FS, Manca A, Drummond MF, Golder S, Urdahl H, Davies LM, Eastwood A. Generalisability in economic evaluation studies in healthcare. Health Technol Assess. 2004;8(49): iii-iv, 11-192.
37. Study 33: Adherence to Latent Tuberculosis Infection Treatment 3HP SAT Versus 3HP DOT (iAdhere). www.clinicaltrials.gov. Disponible à l'adresse : https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01582711?term=rifapentine&rank=24.
38. Taima TB: 3HP Study. www.clinicaltrials.gov. Disponible à l'adresse : https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02689089?term=rifapentine&rank=27.

PASSEZ LE MOT
À PROPOS DE LA GRIPPE

AFFICHES, DÉPLIANTS, CARTES POSTALES ET PLUS.

+ Commande en ligne gratuite
+ Expédition gratuite
+ Disponibles en quantité illimitée
+ Disponibles dans les deux langues officielles

PASSEZ VOTRE COMMANDE AUJOURD'HUI.
VISITEZ **CANADA.CA/GRIPPE**

Éclosion de tuberculose chez les consommateurs de drogues et les sans-abri du Grand Montréal, Canada, de 2003 à 2016

J Aho[1,2*], C Lacroix[3,4], M Bazargani[1], DM Milot[3,4], JL Sylvestre[1], E Pucella[5], N Trudeau[3], N Sicard[6], N Savard[1,7], P Rivest[1], H Soualhine[8], M Munoz-Bertrand[1]

Résumé

Contexte : Au Canada, la tuberculose active est principalement diagnostiquée chez les migrants provenant de pays où la maladie est endémique et au sein des populations autochtones. Toutefois, des cas de tuberculose active chez les consommateurs de drogues et les sans-abri ont été déclarés dans le Grand Montréal depuis 2003.

Objectif : Décrire l'éclosion de tuberculose à Montréal selon les caractéristiques sociodémographiques, les facteurs de risque et les caractéristiques cliniques des cas, ainsi que l'intensité des interventions de santé publique, le suivi et la localisation des lieux de transmission potentielle.

Méthodologie : Tous les cas de tuberculose active ayant le génotype d'intérêt et résidant au Québec ainsi que les cas ayant un lien épidémiologique avec ces derniers ont été inclus dans l'investigation. Les données ont été extraites de façon rétrospective des enquêtes épidémiologiques de routine effectuées par les autorités de santé publique. Les caractéristiques des cas ont été décrites à l'aide du logiciel Excel. Une analyse spatiale des lieux fréquentés pendant les périodes de contagiosité des cas a été effectuée.

Résultats : Entre janvier 2003 et février 2016, 35 cas ont été recensés. La plupart des cas (86 %) étaient des non-Autochtones nés au Canada. De ce nombre, 28 cas présentaient plusieurs facteurs de risque, notamment la consommation de drogues (93 %), la consommation excessive d'alcool (64 %), l'itinérance (46 %), des comorbidités, telles qu'une co-infection VIH (36 %), et un stade avancé de la maladie. Sept cas ne présentant aucun facteur de risque étaient tous des contacts étroits de cas avec des facteurs de risque. L'intensité de la prise en charge des cas par les autorités de santé publique était élevée. Les lieux fréquentés par les cas présentant des facteurs de risque comprenaient des fumeries de crack, des refuges et des centres de réadaptation en dépendance dans le centre-ville de Montréal ainsi qu'un milieu résidentiel situé dans une région suburbaine.

Conclusion : Des éclosions de tuberculose peuvent se produire au sein de populations urbaines marginalisées nées au Canada, en particulier chez les personnes qui consomment des drogues. Des interventions adaptées à cette population sont nécessaires pour le dépistage et le diagnostic précoce de la tuberculose latente et de la tuberculose active de même que pour l'amélioration de la liaison avec les services de santé.

Affiliations

[1] Direction régionale de santé publique du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal, Montréal (Québec)

[2] Programme canadien d'épidémiologie de terrain, Agence de la santé publique du Canada, Ottawa (Ontario)

[3] Direction de santé publique du Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Centre, Longueuil (Québec)

[4] Faculté de médecine et des sciences de la santé, Université de Sherbrooke, Sherbrooke (Québec)

[5] Direction de santé publique du Centre intégré de santé et de services sociaux de Laval, Laval (Québec)

[6] Direction de la protection de la santé publique, Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec, Montréal (Québec)

[7] Département d'épidémiologie, biostatistique et santé au travail, Université McGill, Montréal (Québec)

[8] Laboratoire de santé publique du Québec, Sainte-Anne-de-Bellevue (Québec)

***Correspondance :** josephine.aho.ccsmtl@ssss.gouv.qc.ca

Citation proposée : Aho J, Lacroix C, Bazargani M, Milot DM, Sylvestre JL, Pucella E, Trudeau N, Sicard N, Savard N, Rivest P, Soualhine H, Munoz-Bertrand M. Éclosion de tuberculose chez les consommateurs de drogues et les sans-abri du Grand Montréal, Canada, de 2003 à 2016. Relevé des maladies transmissibles au Canada. 2017;43(3):79-84.

Introduction

La tuberculose est une importante cause de morbidité et de mortalité dans le monde. En 2015, on estimait à 10,4 millions le nombre de nouveaux cas de tuberculose active et à 1,8 million le nombre de décès liés à la tuberculose (1). Le Canada est l'un des pays où l'incidence de la tuberculose est faible, atteignant son niveau historique le plus bas à 4,4/100 000 en 2014 (2,3). Comme dans la plupart des pays où l'incidence est faible, la tuberculose est concentrée dans des groupes précis — principalement au sein de populations autochtones et chez les migrants en provenance de pays où la maladie est endémique. Toutefois, des éclosions ont été déclarées à Vancouver, à Toronto, à Edmonton et à Ottawa ainsi que dans plusieurs villes des États-Unis,

généralement au sein de groupes présentant des facteurs de risque, tels qu'une co-infection VIH (sida), l'itinérance, la consommation abusive d'alcool ou de drogues et l'incarcération (2-11). Bien que les données sur les taux d'incidence de tuberculose active au sein de ces groupes sont rares, un taux d'incidence de 13,2/100 000 personnes-années a été rapporté chez les sans-abri à Montréal (7).

Avec un taux d'incidence de tuberculose active de 2,9/100 000 en 2014, le Québec a la plus faible incidence de tuberculose au pays, après les provinces de l'Atlantique (3). Entre 2008 et 2011, 62,7 % des cas ont été recensés parmi des migrants, 25,3 % parmi des non-Autochtones nés au Canada et 10,1 % parmi des Autochtones nés au Canada (12). La plupart des cas ont été recensés dans la région du Grand Montréal (12).

Tous les cas de tuberculose active sont à déclaration obligatoire au Québec et le traitement de la tuberculose active est obligatoire, les autorités de santé publique régionales ayant la capacité de prendre des mesures juridiques pour assurer l'observance du traitement (13). Lorsqu'un cas est déclaré par un médecin ou un laboratoire, la santé publique lance une enquête pour retracer et dépister les contacts du cas et assure le suivi du patient jusqu'à ce que le traitement soit terminé.

En 2003, quelques cas de tuberculose active liés à la même organisation communautaire ont été déclarés à Montréal. Plus tard, d'autres patients atteints de tuberculose active et provenant de quartiers défavorisés de Montréal et de régions avoisinantes ont été identifiés. Ils présentaient le même génotype et des facteurs de risques semblables, comme la consommation de drogues et l'itinérance. Cette constatation a marqué le début d'une éclosion qui se poursuit.

L'objectif du présent article est de décrire l'éclosion de tuberculose selon les caractéristiques sociodémographiques, les facteurs de risque et les caractéristiques cliniques des cas, ainsi que l'intensité des interventions de santé publique, le suivi et la localisation des lieux de transmission potentielle.

Méthodologie

Identification des cas

Dans cette étude rétrospective populationnelle, nous avons inclus tous les cas de tuberculose active confirmée avec le génotype d'intérêt qui résidaient dans la province du Québec au moment du diagnostic et tous les cas probables ayant un lien épidémiologique avec des cas confirmés. Les cas confirmés ont été identifiés au moyen du génotypage par la méthode des unités répétitives dispersées sur le génome mycobactérien (MIRU-VNTR) ou par la méthode du polymorphisme de longueur des fragments de restriction (RFLP). Le génotype d'intérêt correspondait à un profil RFLP à 11 bandes, à un profil MIRU à 12-loci ou à un profil MIRU à 24-loci après 2006, lorsque cette technologie était accessible. Ces profils RFLP, MIRU 12-loci et à 24-loci définissent la même souche. Toutes les souches de *Mycobacterium tuberculosis* ont été mises en culture et identifiées au Laboratoire de santé publique du Québec (LSPQ). Le génotypage par profil MIRU à 24-loci (14) est effectué systématiquement par le Laboratoire national de microbiologie dans le cadre d'un projet de collaboration avec le LSPQ ayant cours depuis 2012 (bien que le génotypage ait été effectué au cas par cas avant 2012).

Collecte de données

Chaque direction régionale de santé publique a extrait les données recueillies dans le cadre de leurs enquêtes de routine sur les cas et de leur suivi. Les données anonymes de Montréal, de Laval et de la Montérégie ont été compilées afin d'être analysées par la Direction régionale de santé publique du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal (Direction de santé publique de Montréal).

Les variables d'intérêt comprenaient les caractéristiques sociodémographiques, les facteurs de risque, les caractéristiques cliniques, le suivi et l'intensité des interventions de santé publique ainsi que les endroits visités pendant la période de contagiosité. Les renseignements sur les facteurs de risque à l'étude, notamment consommation de drogues, consommation d'alcool, tabagisme, travail du sexe, itinérance, incarcération au cours des deux dernières années, comorbidités telles qu'antécédents de tuberculose active, co-infection VIH ou hépatite C et troubles de santé mentale, ont été systématiquement recueillis à partir de l'enquête de la santé publique. Les caractéristiques cliniques comprenaient le site d'infection, les symptômes, les résultats des tests (radiographie du thorax et frottis positifs), l'hospitalisation, le traitement et l'évolution clinique. Les variables associées à l'intervention et au suivi par la santé publique comprenaient le recours à des mesures juridiques, comme les ordres d'isolement ou les ordonnances de cour, ainsi que l'intensité de l'intervention des autorités de santé publique. L'intensité moyenne des interventions de santé publique menées pendant toute la durée du suivi a été évaluée à l'aide d'une échelle ordinale établie avec des infirmières de santé publique. L'échelle était graduée en fonction du nombre moyen d'interventions (comme les appels téléphoniques et les visites à des patients ou à un professionnel de la santé concerné par le cas) qui ont été nécessaires pour mener l'enquête et pour assurer l'isolement du patient lorsque nécessaire et l'observance du traitement. L'échelle était répartie sur quatre niveaux d'intervention : faible (moins d'une intervention toutes les 4 à 6 semaines); normal (une intervention toutes les 4 à 6 semaines); élevé (une intervention toutes les 2 à 3 semaines); et très élevé (une intervention ou plus par semaine).

Les endroits visités par les patients durant leur période de contagiosité et répertoriés pendant l'enquête afin de retracer leurs contacts ont été extraits des dossiers des patients. Les périodes de contagiosité ont été évaluées pour les cas de tuberculose pulmonaire et de tuberculose laryngée et définies selon les lignes directrices provinciales et canadiennes (13,14). La période de contagiosité se termine lorsque les patients sont isolés, procédure standard pour les cas contagieux.

Analyse des données

Des analyses descriptives ont été menées à l'aide du logiciel Excel (2010) (Microsoft Corp., Redmond, Washington). Les patients ont été répartis en deux groupes, selon qu'ils présentaient au moins un facteur de risque. Les proportions et moyennes non ajustées sont présentées. Dans le cas des

patients ayant eu deux épisodes de tuberculose avec le même profil MIRU (trois cas), seul le premier épisode était inclus dans l'analyse descriptive étant donné que les données sur le second épisode étaient souvent manquantes.

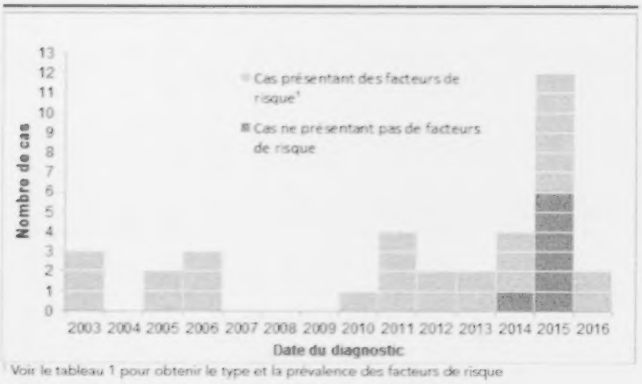
Une analyse spatiale des endroits que les patients ont visités pendant leur période de contagiosité et de l'agrégation spatiale de ces endroits a été réalisée. Tous les endroits visités par les patients pendant qu'ils étaient contagieux ont été inclus dans cette analyse.

Résultats

Entre janvier 2003 et février 2016, 35 personnes ont correspondu à la définition de cas de cette éclosion dans trois régions contiguës du Québec : Montréal (21 cas), Montérégie (12 cas) et Laval (deux cas). De ce nombre, 29 cas confirmés présentaient le même génotype et six cas probables avaient un lien épidémiologique avec les cas présentant ce génotype. Trois cas avaient eu deux épisodes de tuberculose active avec le même profil MIRU, pour un nombre total de 38 épisodes. Deux de ces cas qui avaient eu un deuxième épisode étaient séropositifs pour le VIH.

La **figure 1** présente la courbe épidémique de cette éclosion. Bien qu'il n'y ait eu que huit cas en sept ans entre 2003 et 2009, le nombre de cas a triplé pour atteindre 27 entre 2010 et 2016.

Figure 1 : Éclosion de tuberculose à Montréal, Laval et en Montérégie entre 2003 et 2016



[1] Voir le tableau 1 pour obtenir le type et la prévalence des facteurs de risque

Caractéristiques sociodémographiques

L'âge des patients variait entre 1 et 69 ans (âge moyen : 37; écart interquartile : 33 à 47 ans), et 57 % étaient des hommes. La plupart (30/35; 86 %) étaient des non-Autochtones nés au Canada; trois (9 %) étaient des Inuits, un (3 %) était un Autochtone non-Inuit et un (3 %) était né à l'étranger.

Facteurs de risque

Les cas ont été classés en deux groupes : ceux qui présentaient des facteurs de risque (n = 28) et ceux qui ne présentaient aucun facteur de risque (n = 7). Les cas qui ne présentaient pas de facteur de risque étaient tous des contacts étroits (comme les membres de la famille) de deux des cas qui présentaient des facteurs de risque; parmi eux, quatre étaient des enfants de moins de 12 ans. Tous les cas (à l'exception d'un) qui ne présentaient aucun facteur de risque sont advenus en 2015 et représentaient la moitié des cas diagnostiqués cette année (figure 1).

Tous les cas avec facteurs de risque présentaient plus d'un facteur de risque. Le facteur de risque le plus courant était la consommation de drogues (93 %), plus précisément de cocaïne (54 %) et de crack (39 %). La proportion de données manquantes était élevée pour certains comportements à risque (comme l'utilisation de drogues injectables ou d'héroïne, le tabagisme et le travail du sexe) et pour les troubles de santé mentale (**tableau 1**).

Tableau 1 : Fréquence de facteurs de risque parmi les cas qui présentaient un ou plusieurs facteurs de risque[1] (n = 28)

Facteurs de risque	Nombre (%) de cas avec ce facteur de risque	Nombre (%) de cas sans ce facteur de risque	Nombre de cas pour lesquels l'information est manquante
Consommation de drogues	26 (93 %)	0 (0 %)	2 (7 %)
Cocaïne	15 (54 %)	3 (11 %)	10 (36 %)
Héroïne	3 (11 %)	5 (18 %)	20 (71 %)
Crack	11 (39 %)	2 (7 %)	15 (54 %)
Utilisation de drogues injectables	7 (25 %)	5 (18 %)	16 (57 %)
Tabagisme	15 (54 %)	1 (3 %)	12 (43 %)
Consommation abusive d'alcool	18 (64 %)	2 (7 %)	8 (29 %)
Travail du sexe	10 (36 %)	6 (21 %)	12 (43 %)
Troubles de santé mentale	8 (29 %)	5 (18 %)	15 (54 %)
Co-infection hépatite C	12 (43 %)	11 (39 %)	5 (18 %)
Itinérance	13 (46 %)	15 (54 %)	0 (0 %)
Co-infection VIH	10 (36 %)	14 (50 %)	4 (14 %)
Immunosuppression non-VIH	5 (18 %)	18 (64 %)	5 (18 %)
Antécédents d'incarcération	8 (29 %)	12 (43 %)	8 (29 %)

Abréviations : n, nombre; %, pourcentage
[1] Certains nombres n'égalent pas 100 % parce qu'ils ont été arrondis à la valeur décimale la plus proche

Caractéristiques cliniques

Le site de tuberculose active le plus fréquent était les poumons (30/35; 86 %); cinq cas étaient atteints d'une tuberculose disséminée (5/35; 14 %). Trois patients sont décédés avant la fin du traitement, dont deux qui étaient séropositifs pour le VIH. Les causes de décès étaient une surdose de drogue (n = 1), un cancer (n = 1) et une cause inconnue qui pourrait être liée à la tuberculose (n = 1). L'âge moyen des cas présentant des facteurs

de risques était de 40 ans (étendue de 27 à 57 ans). Le **tableau 2** présente la fréquence des autres caractéristiques cliniques selon la présence de facteurs de risque.

Tableau 2 : Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des cas selon la présence de facteurs de risque[1]

Variables	Nombre (%) de cas avec un facteur de risque et plus (n = 28)	Nombre (%) de cas sans facteur de risque (n = 7)
Sexe		
Femmes	12 (43 %)	3 (43 %)
Hommes	16 (57 %)	4 (57 %)
Site d'infection[2]		
Poumons	24 (86 %)	6 (86 %)
Disséminée	5 (18 %)	0
Larynx	1 (4 %)	0
Autre	3 (11 %)	1 (14 %)
Symptomatique	26 (93 %)	4 (57 %)
Résultats de la radiographie des poumons		
Normaux	1 (4 %)	1 (14 %)
Anormale non cavitaire	11 (39 %)	5 (71 %)
Lésions cavitaires	12 (43 %)	1 (14 %)
Frottis d'expectorations		
Négatifs	2 (7 %)	6 (86 %)
Positivité (1+)	6 (21 %)	0
Positivité (2+)	5 (18 %)	0
Positivité (3+)	4 (14 %)	1 (14 %)
Positivité (4+)	6 (21 %)	0
Évolution clinique		
Guéris	22 (79 %)	7 (100 %)
Encore en traitement	2 (7 %)	0
Perdu de vue pendant le suivi	1 (4 %)	0
Décédés	3 (11 %)	0

Abréviations : n, nombre; %, pourcentage
[1] L'addition des nombres ne totalise pas 100 % en raison de valeurs manquantes (moins de 20 % pour toutes les variables)
[2] Les catégories d'infection ne s'excluent pas mutuellement étant donné que certains patients avaient plusieurs sites d'infection. Le ganglion lymphatique, la plèvre et l'abdomen figurent parmi les autres sites d'infection

Les cas présentant des facteurs de risque étaient presque tous symptomatiques (93 %), étaient atteints de la maladie à un stade avancé avec des cavités à la radiographie (43 %), étaient atteints de tuberculose disséminée (18 %) et avaient des frottis avec des taux élevés de positivité (de 3+ à 4+, 10/28; 35 %). Par conséquent, la durée moyenne de l'hospitalisation pour les cas présentant des facteurs de risque était de 38 jours (plage : de 0 à 571 jours) et la durée moyenne du traitement était de neuf mois (plage : de 6 à 32 mois). Pour les cas ne présentant aucun facteur de risque, la durée moyenne de l'hospitalisation était de 0 jour (plage : de 0 à 6 jours) et la durée moyenne du traitement était de six mois (plage : de 6 à 7 mois). La plupart des cas (29/35, 83 %) étaient guéris au terme du traitement. Aucune résistance aux antimicrobiens avant ou durant le traitement n'a été observée (y compris chez les cas sans facteur de risque). Chez les cas sans facteur de risque, le stade de la maladie semblait moins avancé. Parmi eux, trois cas étaient asymptomatiques et ont été diagnostiqués lors de la recherche des contacts.

Intensité des interventions de santé publique

Plusieurs facteurs ont entraîné une intensité élevée des interventions en santé publique. Dans certains cas, la recherche de soins s'est effectuée seulement lorsque les individus étaient à un stade avancé de la maladie, ce qui a entraîné une longue période de contagiosité avant le diagnostic et le traitement. Ceci a conduit à des interventions de recherche de contacts intensives et à la découverte de nouveaux cas. La période de contagiosité s'étendait de 0,5 à 18,9 mois (durée moyenne : 4 mois).

Des défis se sont aussi présentés au cours du traitement. En raison de difficultés à faire respecter l'observance au traitement médicamenteux et l'isolement, huit ordres de santé publique et huit ordres de cour ont été émis à neuf patients (26 %), dont la majorité présentaient des facteurs de risque (8/9; 89 %). La fréquence des interventions par les infirmières en santé publique était élevée ou très élevée à l'égard de 22 cas avec facteurs de risque (79 %) et à l'égard d'un cas sans facteur de risque (14 %).

Analyse spatiale

Bien que les lieux fréquentés par les cas étaient répartis dans l'ensemble du territoire de Montréal, Laval et la Montérégie, certains endroits fréquentés étaient concentrés dans des points névralgiques. Les refuges, d'autres organisations non gouvernementales, ainsi que des lieux fréquentés pour le travail du sexe, le divertissement et la consommation de drogues se concentraient dans une zone particulière du centre-ville de Montréal qui comprend des fumeries de crack. Ces dernières avaient été visitées par plusieurs cas *(carte non fournie à des fins de respect de la vie privée)*. Une analyse de l'agrégation spatiale a révélé deux principaux points névralgiques ($p < 0,05$) : un quartier défavorisé du centre-ville de Montréal et un milieu résidentiel en Montérégie.

Discussion

L'investigation de cette éclosion de cas de tuberculose montre qu'elle s'est produite au sein de populations urbaines marginalisées nées au Canada, en particulier chez les consommateurs de drogues et les sans-abri. Le principal facteur de risque est la consommation de drogues, en particulier de crack et de cocaïne. D'autres comorbidités, comme une co-infection VIH et les troubles de santé mentale, n'étaient pas rares. Un constat préoccupant était que l'éclosion s'est propagée à des contacts étroits qui ne présentaient aucun autre facteur de risque que cette exposition à la maladie.

Dans cette éclosion, le nombre de cas, la gravité de la maladie, les périodes de contagiosité, les comorbidités et l'évolution de la maladie étaient semblables à ceux des études antérieures menées à Montréal (de 1996 à 2007) et en Colombie-Britannique (5,7). Le taux élevé de co-infection VIH pourrait expliquer, en partie, le stade avancé de la maladie active et le nombre élevé de cas au sein de ces populations, puisque la réactivation de l'infection tuberculeuse latente est plus susceptible d'être observée chez une population immunocompromise (14). Les dommages aux voies respiratoires causés par le fait de fumer

du crack peuvent également contribuer à l'acquisition et à l'évolution de la maladie.

Un certain nombre de facteurs peuvent expliquer la transmission continue et la durée prolongée de cette éclosion (13 ans). Bien souvent, les sans-abri, les consommateurs de drogues illicites et les travailleurs du sexe n'ont pas de documents d'assurance-maladie, font l'objet de stigmatisation et ont des priorités liées aux besoins de base et à la consommation de drogues qui peuvent nuire à l'accès aux services de santé et aux services sociaux. Dans de tels cas, ces personnes peuvent ne pas accéder aux soins ou y accéder tardivement. En outre, comme la tuberculose active est relativement rare, les cliniciens pourraient ne pas envisager ce diagnostic chez les patients non migrants ou non-Autochtones. Cet éventail de facteurs peut également avoir été en cause dans d'autres éclosions de longue durée, comme une éclosion de 8 ans survenue en Colombie-Britannique (6) et une éclosion de 17 ans rapportée à Toronto (9). Dans le cadre d'un examen des caractéristiques des patients infectés à l'origine de 26 éclosions entre 2002 et 2011, le profil de contagiosité élevée, les facteurs de risque sociaux (consommation d'alcool et de drogues, itinérance et incarcération) et un retard dans le diagnostic, semblables aux caractéristiques observées dans cette éclosion de Montréal, étaient très fréquentes (15). Malheureusement, la concomitance de plusieurs facteurs de risque et la longue durée du traitement étaient associés à une gestion des cas exigeante, à un niveau élevé d'interventions de santé publique et à un recours fréquent à des mesures juridiques. Une éclosion semblable qui a eu lieu à Toronto a également nécessité une gestion intensive des cas (4).

Notre analyse spatiale a confirmé les rapports précédents qui désignaient les sites de consommation de drogues comme un vecteur potentiel de transmission (7). Un secteur en particulier du centre-ville de Montréal est connu pour être un point névralgique pour la consommation de drogues avec la présence de plusieurs fumeries de crack (16). Ces endroits sont difficilement atteignables par un programme de dépistage de masse compte tenu de leur organisation, des règles et du contexte (17). Nous avons également localisé une zone périphérique en Montérégie, liée à un cas particulièrement contagieux, possiblement associé à un nouveau profil de consommation de substances que l'on retrouve principalement en milieu résidentiel (18). Les refuges ou les centres de réadaptation en dépendance ont aussi été visités par plusieurs cas au fil du temps, comme à Edmonton, où la transmission était manifestement associée à un petit nombre de refuges (8).

Il est difficile de concevoir et de mettre en œuvre un plan de contrôle de la tuberculose dans les populations urbaines marginalisées. La recherche de cas actifs dans les refuges et dans d'autres organismes communautaires entre 2013 et 2015 n'a pas permis de détecter de nouveaux cas, bien que d'autres cas reliés aient été rapportés plus tard. Des efforts concertés se poursuivent et incluent une analyse spatiale, un nouveau questionnaire sur le réseau social, des alertes de santé publique aux cliniciens et le dépistage systématique à certains endroits. La mobilité de cette population souligne l'importance de la coordination entre les régions, les organismes communautaires et les services de traitement de la toxicomanie.

Cette étude présente plusieurs limites. Tout d'abord, les données rétrospectives ont été utilisées pour décrire les facteurs de risque. Ces données sont recueillies de manière routinière mais non systématique. Le questionnaire d'enquête pour les cas a changé au fil du temps et variait d'une région à une autre. Par conséquent, les données manquantes étaient fréquentes. Deuxièmement, nous n'avons pas rendu compte de la recherche de contacts puisque ces renseignements étaient souvent difficiles à obtenir. Troisièmement, nous avons utilisé les lieux fréquentés pendant la période de contagiosité comme représentatifs des lieux d'acquisition. Aucun renseignement sur les endroits visités lorsque les cas ont contracté l'infection n'était disponible. Certains endroits potentiels de transmission étaient difficiles à obtenir et d'autres pourraient avoir été oubliés. Enfin, certains cas liés à l'éclosion peuvent avoir été omis, particulièrement les cas d'avant 2012, lorsque la MIRU-VNTR systématique des souches de tuberculose a débuté au Québec. Enfin, bien que le génotypage par MIRU-VNTR 24-loci permet une analyse hautement discriminante, dans de rares cas, les souches ayant le même profil MIRU peuvent ne pas être liées (19).

Conclusion

Bien que les migrants en provenance de pays où la maladie est endémique et les populations autochtones continuent de présenter un plus grand risque de contracter la tuberculose active au Canada, des éclosions de tuberculose liées à la consommation de drogues (en particulier de cocaïne et de crack) et à l'itinérance peuvent se produire dans des zones urbaines. Les populations des zones urbaines marginalisées qui consomment des drogues ont été identifiées comme un groupe de personnes à risque élevé ailleurs dans le monde. Cette éclosion indique qu'un indice de suspicion clinique élevé est nécessaire pour détecter la tuberculose au sein de cette population, en particulier si le VIH est présent.

Remerciements

Nous tenons à remercier tous les infirmiers et infirmières de santé publique des trois régions pour leur aide précieuse à la révision des cas et l'extraction des données. Nous tenons également à souligner la contribution du Laboratoire de santé publique du Québec et du personnel du Centre national de référence en mycobactériologie du Laboratoire national de microbiologie (Agence de la santé publique du Canada) pour la caractérisation des souches et le génotypage. Nous tenons à remercier André Bilodeau de la Direction régionale de santé publique du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Centre-Sud-de-l'Île-de-Montréal pour son aide dans l'extraction des données et Robert Allard, du même établissement et Eric Levac de la Direction de santé publique du Centre intégré de santé et de services sociaux de la Montérégie-Centre de leur aide à la révision du présent article.

Conflit d'intérêts

Aucun.

Contributions

JA – Conceptualisation, extraction et analyse des données, Rédaction - version originale, révision et édition, CL – Conceptualisation, enquête, extraction des données, Rédaction - révision et édition, MB – Conceptualisation, analyse spatiale, Rédaction - révision et édition, DMM – Conceptualisation, extraction des données, Rédaction - révision et édition, JLS – Conceptualisation, enquête, extraction des données, Rédaction - révision et édition, EP – Conceptualisation, extraction des données, Rédaction - révision et édition, NT – Conceptualisation, enquête, NSi – Rédaction - révision et édition, NSa – Rédaction - révision et édition, PR – Enquête, Rédaction - révision et édition, HS – Analyse en laboratoire, Rédaction - révision et édition, MMB – Conceptualisation, enquête, extraction des données, Rédaction version originale - révision et édition.

Références

1. Tuberculose. Aide-mémoire [Internet]. Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2016 [consulté le 1 fév 2017]. Disponible à l'adresse: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs104/fr/.
2. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2014 [consulté le 20 dec 2016]. 77p. Disponible à l'adresse : http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/132231/1/9789241507707_fra.pdf?ua=1.
3. La tuberculose au Canada 2014 : Prédiffusion [Internet]. Ottawa: Agence de la santé publique du Canada; 2016 [consulté le 20 déc 2016]. Disponible à l'adresse : http://healthycanadians.gc.ca/publications/diseases-conditions-maladies-affections/tuberculosis-2014-tuberculose/index-en.php#a1.
4. Khan K, Rea E, McDermaid C, Stuart R, Chambers C, Wang J, Chan A, Gardam M, Jamieson F, Yang J, Hwang SW. Active tuberculosis among homeless persons, Toronto, Ontario, Canada, 1998-2007. Emerg Infect Dis. 2011;17(3):357-65. doi: 10.3201/eid1703.100833.
5. Gardy JL, Johnston JC, Ho Sui SJ, Cook VJ, Shah L, Brodkin E, Rempel S, Moore R, Zhao Y, Holt R, Varhol R, Birol I, Lem M, Sharma MK, Elwood K, Jones SJ, Brinkman FS, Brunham RC, Tang P. Whole-genome sequencing and social-network analysis of a tuberculosis outbreak. N Engl J Med. 2011;364(8):730-9. doi: 10.1056/NEJMoa1003176.
6. Cheng JM, Hiscoe L, Pollock SL, Hasselback P, Gardy JL, Parker R. A clonal outbreak of tuberculosis in a homeless population in the interior of British Columbia, Canada, 2008-2015. Epidemiol Infect. 2015;143(15):3220-6.
7. Tan de Bibiana J, Rossi C, Rivest P, Zwerling A, Thibert L, McIntosh F, Behr MA, Menzies D, Schwartzman K. Tuberculosis and homelessness in Montreal: a retrospective cohort study. BMC Public Health. 2011;11:833. doi: 10.1186/1471-2458-11-833.
8. Moreau D, Gratrix J, Kunimoto D, Beckon A, Der E, Hansen E, Chui L, Ahmed R. A shelter-associated tuberculosis outbreak: a novel strain introduced through foreign-born populations. Can J Public Health. 2012;103(6):e408-12.
9. Mehaffy C, Guthrie JL, Alexander DC, Stuart R, Rea E, Jamieson FB. Marked microevolution of a unique Mycobacterium tuberculosis strain in 17 years of ongoing transmission in a high risk population. PLoS One. 2014;9(11):e112928. doi: 10.1371/journal.pone.0112928.
10. Bamrah S, Yelk Woodruff RS, Powell K, Ghosh S, Kammerer JS, Haddad MB. Tuberculosis among the homeless, United States, 1994-2010. Int J Tuberc Lung Dis. 2013;17(11):1414-9. doi: 10.5588/ijtld.13.0270.
11. McAdam JM, Bucher SJ, Brickner PW, Vincent RL, Lascher S. Latent tuberculosis and active tuberculosis disease rates among the homeless, New York, New York, USA, 1992-2006. Emerg Infect Dis. 2009; 15(7):1109-11. doi: 10.3201/eid1507.080410.
12. Rivest P, Street MC. Épidémiologie de la tuberculose au Québec de 2008 à 2011 [Internet]. Québec: Agence de la santé et des services sociaux; 2014 [consulté le 20 déc 2016]. Disponible à l'adresse : http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2014/14-266-01W.pdf.
13. Rivest P, Abdelaziz N, Déry S, Isler M, Lacroix C, Thibert L. Guide d'intervention pour la tuberculose - Édition 2012 [Internet]. Québec: Ministère de la santé et des services sociaux; 2013 [consulté le 20 déc 2016]. Disponible à l'adresse : http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2012/12-271-01W.pdf.
14. Normes canadienne pour la lutte antituberculeuse 7e édition. Ottawa: Agence santé publique du Canada; 2014. Disponible à l'adresse : http://www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/pubs/tb-canada-7/index-fra.php.
15. Haddad MB, Mitruka K, Oeltmann JE, Johns EB, Navin TR. Characteristics of tuberculosis cases that started outbreaks in the United States, 2002-2011. Emerg Infect Dis. 2015;21(3):508-10.
16. Leclerc P, Fall A, Morissette C. Estimation de la taille et caractérisation de la population utilisatrice de drogues par injection à Montréal. Direction de santé publique. Montréal: Agence de la santé et des services sociaux de Montréal; 2013. p. 4.
17. Roy E, Arruda N. Exploration of a crack use setting and its impact on drug users' risky drug use and sexual behaviors: the case of piaules in a Montreal neighborhood. Subst Use Misuse 2015;50(5):630-41.
18. Milot DM. Évaluation du besoin et de la pertinence de l'implantation d'un service d'injection supervisée en Montérégie [thèse de maîtrise]. Montréal: Université de Montréal; 2014. Disponible à l'adresse : https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/handle/1866/11821.
19. Christianson S, Wolfe J, Orr P, Karlowsky J, Levett PN, Horsman GB, Thibert L, Tang P, Sharma MK. Evaluation of 24 locus MIRU-VNTR genotyping of Mycobacterium tuberculosis isolates in Canada. Tuberculosis (Edinb). 2010;90(1):31-8.

La tuberculose au Canada – Résumé 2015

V Gallant[1]*, V Duvvuri[1], M McGuire[1]

Affiliation

[1] Centre de la lutte contre les maladies transmissibles et les infections, Agence de la santé publique du Canada, Ottawa (Ontario)

***Correspondance :** tb_surveillance@phac-aspc.gc.ca

Résumé

Contexte : La tuberculose est un problème de santé mondial qui touche environ 10 millions de personnes chaque année. Au Canada, l'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) surveille la tuberculose progressive au moyen du Système canadien de déclaration des cas de tuberculose (SCDCT).

Objectif : Faire le compte rendu et l'analyse du nombre de nouveaux cas de tuberculose et de cas de retraitement de la tuberculose déclarés au Canada en 2015. Les résultats sont discutés en fonction du contexte des données des années précédentes. Les résultats du traitement des cas diagnostiqués en 2014 sont également présentés.

Méthodologie : Le SCDCT est un système de surveillance fondé sur les cas qui conserve des données non nominatives sur les cas de tuberculose progressive. Les données sont recueillies et analysées par l'ASPC et validées par chaque province et territoire; aucun test statistique n'a été utilisé.

Résultats : Au total, 1 639 cas de tuberculose progressive ont été déclarés en 2015, ce qui représente une légère augmentation du nombre de cas déclarés en 2014 (1 614) et une augmentation correspondante du taux d'incidence de 4,5 cas pour 100 000 habitants à 4,6 cas pour 100 000 habitants. Bien que le taux d'incidence de la tuberculose soit demeuré plus élevé au Nunavut à raison de 119,2 cas pour 100 000 habitants en 2015, il était près de la moitié de ce qu'il était en 2014. Une éclosion à Terre-Neuve-et-Labrador a donné lieu à une augmentation notable du nombre de cas déclarés et du taux d'incidence dans cette province. En 2015, les hommes représentaient un peu plus de la moitié des cas déclarés, soit 53 %, et les Canadiens plus âgés représentaient le plus lourd fardeau de la tuberculose, avec un taux d'incidence de 10,3 cas pour 100 000 habitants. Les personnes nées à l'étranger ont continué de représenter la majorité des cas déclarés à raison de 71 %, mais le taux d'incidence chez les Autochtones nés au Canada est resté le plus élevé à raison 17,1 cas pour 100 000 habitants, particulièrement au sein de la population inuite à raison de 166,2 cas pour 100 000 habitants. La tuberculose pulmonaire est demeurée la maladie déclarée le plus souvent. Les données sur les résultats des traitements des cas déclarés en 2014 ont indiqué que 85% des cas avaient été guéris ou avaient terminé leur traitement.

Conclusion : Les taux de tuberculose au Canada n'ont que très peu changé au cours de la dernière décennie et demeurent faibles et stables dans l'ensemble. Cependant, les personnes nées à l'étranger et les Autochtones canadiens étaient toujours représentés de façon disproportionnée parmi les cas déclarés de tuberculose en 2015. En tant que principale source de données nationales sur les cas de tuberculose au Canada, les données contenues dans le présent rapport fournissent des renseignements opportuns pour les mesures de santé publique, ainsi que pour l'élaboration et l'évaluation des politiques et des programmes.

Citation proposée : Gallant V, Duvvuri V, McGuire M. La tuberculose au Canada – Résumé 2015. Relevé des maladies transmissibles au Canada. 2017;43(3):85-91.

Introduction

La tuberculose est un important problème de santé mondial. En 2015, on estimait à 10,4 millions le nombre de nouveaux cas (incidents), ce qui correspond à un taux d'incidence global de 142 cas pour 100 000 habitants (1). Même si le taux d'incidence de la tuberculose progressive dans la population canadienne diminue d'une année à l'autre et est l'un des plus faibles au monde, des taux élevés persistent chez les Autochtones et les personnes nées à l'étranger (2,3).

Le portefeuille fédéral de la Santé, en partenariat avec les gouvernements provinciaux et territoriaux et d'autres ministères et organismes fédéraux, s'emploie à lutter contre la tuberculose au Canada. L'Agence de la santé publique du Canada (ASPC) assure la surveillance de la tuberculose progressive au moyen du Système canadien de déclaration des cas de tuberculose (SCDCT), en collaboration avec les ministères de la Santé des provinces et des territoires. L'ASPC utilise les données de surveillance de la tuberculose pour observer les progrès réalisés vers l'atteinte de l'objectif que s'est fixé le Canada, soit de prévenir et de contrôler la transmission de la tuberculose, tel qu'il est décrit dans le document intitulé *Prévention et contrôle de la tuberculose au Canada – Un cadre d'action fédéral* (4).

Ce résumé présente un aperçu descriptif de tous les cas de tuberculose progressive (nouveaux cas et cas de retraitement) au Canada en 2015, selon la répartition géographique, l'âge, le sexe, l'origine et la classification des diagnostics. Les résultats sont discutés en fonction du contexte des données des années précédentes. Les résultats du traitement des cas diagnostiqués en 2014 sont également présentés.

Auparavant, ces données étaient publiées chaque année dans un document distinct intitulé *La tuberculose au Canada : Prédiffusion*. Il s'agit de la première version de ce rapport à être publiée sous un nouveau titre : *La tuberculose au Canada : Résumé 2015*, contenue dans le *Relevé des maladies transmissibles au Canada* (RMTC). Des données supplémentaires sont disponibles en ligne (5).

Méthodologie

Le SCDCT est un système de surveillance fondé sur les cas qui conserve certaines données non nominatives sur les personnes diagnostiquées d'une tuberculose progressive. Les détails relatifs aux méthodes du système, y compris les processus de collecte des données, la gestion des données, le contrôle de la qualité des données, l'analyse ainsi que la classification et la catégorisation des sous-groupes de population ont déjà été décrits (2). En bref, les autorités de santé publique provinciales et territoriales soumettent volontairement leurs données sur les nouveaux cas et les cas de retraitement qui répondent à la définition canadienne des cas faisant l'objet d'une surveillance nationale (5). Les données sur les résultats des traitements sont soumises entre 12 et 18 mois suivant la soumission du rapport de cas initial. Si le traitement est en cours au moment de la soumission des données à l'ASPC, le territoire de compétence qui effectue la déclaration soumet un rapport intérimaire, suivi de mises à jour annuelles, jusqu'à ce que le dossier soit fermé.

Les données sont soumises à l'ASPC au moyen d'un formulaire de déclaration standard rempli manuellement ou transmis électroniquement. Toutes les données brutes (formulaires papier et électroniques) sont conservées conformément à la *directive de l'Agence sur la collecte, l'utilisation et la diffusion de l'information sur la santé publique* (Agence de la santé publique du Canada. 2013 [*document non publié*]).

Le « taux d'incidence » fait référence au nombre de personnes ayant reçu un diagnostic de tuberculose progressive (nouveaux cas et cas de retraitement) pour 100 000 habitants pour chaque année de déclaration. Les dénominateurs des populations utilisés pour calculer les taux proviennent de plusieurs différentes sources. Les taux relatifs aux dénombrements des populations provinciales, territoriales ou de l'ensemble du pays par âge et par sexe sont fondés sur les estimations de mi-année tirées des données du recensement de 2011 et produites par la Division de la démographie de Statistique Canada (*données non publiées*). Le dénombrement des personnes nées à l'étranger est évalué à partir de l'enquête par sondage auprès des ménages de 2011 (6). Pour les groupes autochtones, les Premières nations, les Inuits et les Métis, les taux sont également fondés sur les données de l'*Enquête auprès des ménages de 2011* (7). Enfin, les taux relatifs aux membres des Premières nations inscrits, vivant dans les réserves et hors réserve, ont été calculés en utilisant les projections de population produites par Affaires autochtones et du Nord Canada (*données non publiées*).

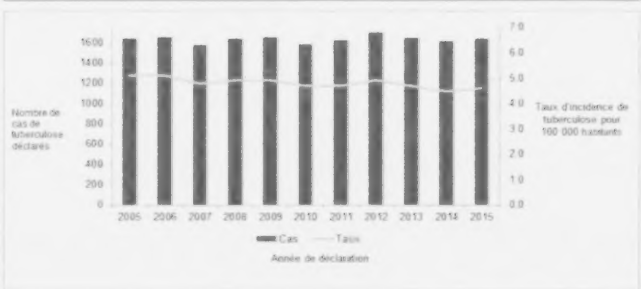
Les logiciels Microsoft Excel 2010 et SAS Enterprise Guide (SAS EG) v5.1 ont été utilisés pour le nettoyage et l'analyse des données. Aucune procédure statistique n'a été utilisée pour les analyses comparatives, et aucune technique statistique n'a été appliquée pour tenir compte des données manquantes. À l'exception des données sur les facteurs de risque, les données recueillies à l'aide de ce système sont très complètes. Les données des tableaux contenant de petites cellules (n = < 5) n'ont pas été supprimées puisqu'elles ne semblaient pas présenter de risque d'identification de cas individuels. Ces procédures sont conformes à la *directive de l'Agence sur la collecte, l'utilisation et la diffusion de l'information sur la santé publique* (*document non publié*). Les données ont été approuvées par les provinces et les territoires afin d'en assurer l'exactitude.

Les données du présent rapport ont été extraites du SCDCT en août 2016. Les cas de tuberculose sont pris en compte à partir de la date à laquelle le territoire de compétence qui effectue la déclaration confirme le diagnostic de tuberculose. Étant donné que les données à l'échelle nationale sont soumises annuellement, toute mise à jour est généralement soumise 12 mois après la soumission annuelle initiale.

Résultats

Au Canada, 1 639 cas de tuberculose progressive ont été déclarés en 2015, ce qui représente une légère augmentation du nombre de cas déclarés en 2014 (1 614) et une augmentation correspondante du taux d'incidence de 4,5 cas pour 100 000 habitants à 4,6 cas pour 100 000 habitants (**figure 1**, tableau complémentaire 1A [5]). Des cas déclarés en 2015, 92 % (1 509) ont été désignés comme des nouveaux cas. Six pour cent (101) des cas ont été déclarés comme des cas de retraitement, et aucun antécédent de tuberculose n'était connu pour 2 % (29) des cas déclarés (*données non présentées*).

Figure 1 : Nombre de cas de tuberculose progressive déclarés (nouveaux cas et cas de retraitement) et taux d'incidence au Canada pour 100 000 habitants, de 2005 à 2015



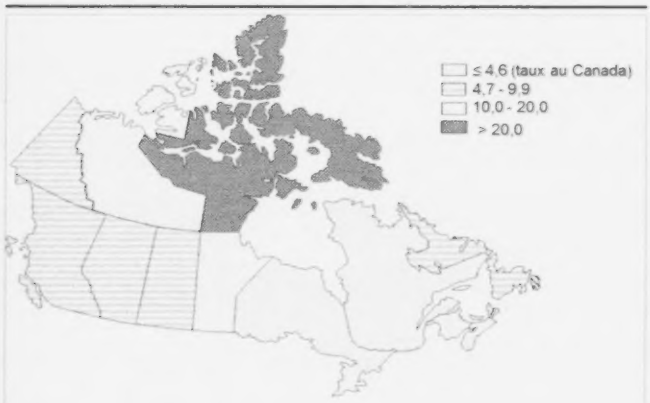
Répartition géographique

En 2015, les taux d'incidence de la tuberculose dans les provinces de l'Atlantique (Nouveau-Brunswick, Nouvelle-Écosse et Île-du-Prince-Édouard), en Ontario et au Québec étaient inférieurs au taux d'incidence national, qui était de 4,6 cas pour 100 000 habitants (**figure 2**). Les taux d'incidence dans toutes les autres provinces et tous les autres territoires étaient plus élevés que le taux canadien.

Le Nunavut a continué d'avoir le plus haut taux d'incidence de la tuberculose à raison de 119,2 cas pour 100 000 habitants, soit

un taux qui était 26 fois plus élevé que le taux global canadien. Toutefois, ce taux d'incidence était de près de la moitié de ce qu'il était en 2014, c'est-à-dire 232,8 cas pour 100 000 habitants. En raison d'une éclosion de tuberculose, le nombre de cas déclarés dans la province de Terre-Neuve-et-Labrador a augmenté de sept cas en 2014 à 33 cas en 2015, ce qui quintuple le taux d'incidence de la tuberculose dans cette province (6,3 cas par rapport à 1,3 cas pour 100 000 habitants). Des données supplémentaires sont fournies dans le tableau complémentaire 1A (5).

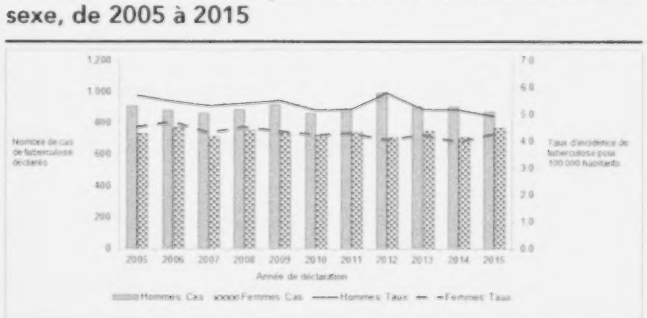
Figure 2 : Taux d'incidence de la tuberculose au Canada en 2015 pour 100 000 habitants, par province ou territoire



Répartition par âge et par sexe

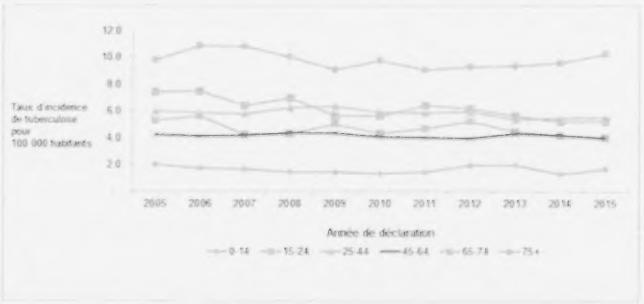
Au Canada, entre 2005 et 2015, les hommes comptaient pour un pourcentage sensiblement plus élevé de cas déclarés que les femmes avec un taux d'incidence proportionnellement plus élevé (**figure 3**). En 2015, les hommes représentaient 53 % (871 cas) des cas déclarés, ce qui correspond à un taux d'incidence de 4,9 cas pour 100 000 habitants. À titre de comparaison, les femmes représentaient 47 % (768 cas) de tous les cas déclarés, ce qui correspond à un taux d'incidence de 4,2 cas pour 100 000 habitants (tableaux complémentaires 1B et 1C [5]).

Figure 3 : Nombre de cas de tuberculose progressive déclarés (nouveaux cas et cas de retraitement) et taux d'incidence au Canada pour 100 000 habitants, selon le sexe, de 2005 à 2015



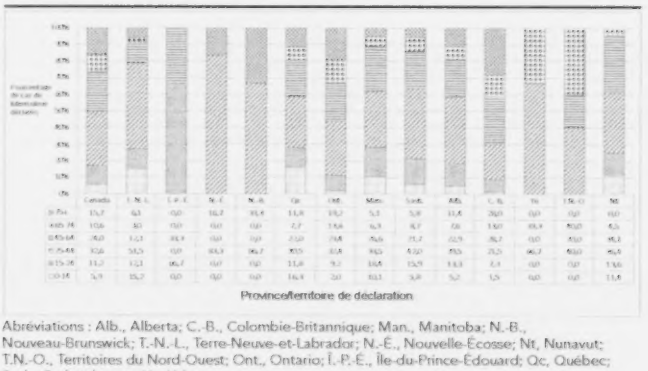
De 2005 à 2015, les taux d'incidence de la tuberculose sont demeurés stables ou ont diminué légèrement pour tous les groupes d'âge (tableau complémentaire 2 [5]; **figure 4**). Les taux d'incidence ont diminué de façon la plus appréciable dans le groupe d'âge de 65 à 74 ans; ils sont passés de 7,5 cas pour 100 000 habitants en 2005 à 5,2 cas pour 100 000 habitants en 2014. Comme au cours des années précédentes, en 2015, les personnes âgées (75 ans et plus) représentaient le plus important fardeau de la maladie, avec un taux d'incidence de 10,3 cas pour 100 000 habitants. Se reporter aux données du tableau complémentaire 2 (5).

Figure 4 : Taux d'incidence de la tuberculose au Canada pour 100 000 habitants, par groupe d'âge, de 2005 à 2015



En 2015, les personnes âgées de 25 à 44 ans ont continué de représenter le plus fort pourcentage de cas déclarés, soit 33 % (535) (**figure 5**), et six pour cent de tous les cas déclarés (97) ont été observés chez des enfants de moins de 15 ans. La tuberculose chez les très jeunes enfants indique souvent une transmission récente de la maladie (8) (figure 5). Au Manitoba, au Nunavut, à Terre-Neuve-et-Labrador et au Québec, plus de 10 % des cas déclarés étaient des enfants de moins de 15 ans (figure 5, tableau complémentaire 3 [5]).

Figure 5 : Répartition des cas de tuberculose progressive (nouveaux cas et cas de retraitement) par groupe d'âge et par province ou territoire et dans l'ensemble du Canada, en 2015



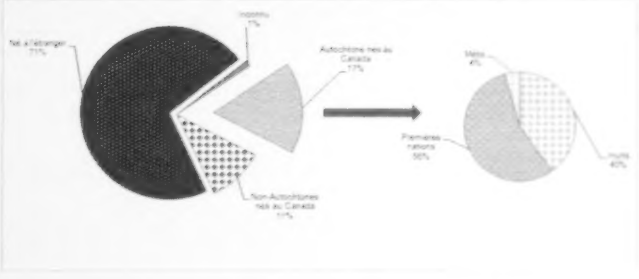
Abréviations : Alb., Alberta; C.-B., Colombie-Britannique; Man., Manitoba; N.-B., Nouveau-Brunswick; T.-N.-L., Terre-Neuve-et-Labrador; N.-É., Nouvelle-Écosse; Nt, Nunavut; T.N.-O., Territoires du Nord-Ouest; Ont., Ontario; Î.-P.-É., Île-du-Prince-Édouard; Qc, Québec; Sask., Saskatchewan; Yn, Yukon

Répartition selon l'origine

Les personnes nées à l'étranger et les Autochtones nés au Canada étaient toujours représentés de façon disproportionnée parmi les cas déclarés de tuberculose en 2015 (**figure 6**). Les personnes nées à l'étranger, qui composaient environ 22 % de la population canadienne totale en 2015, représentaient 71 % (1 169 sur 1 639) de tous les cas déclarés avec un taux d'incidence de 14,8 cas pour 100 000 habitants. Les Autochtones

nés au Canada composaient 5 % de la population canadienne totale en 2015, mais représentaient 17 % (281 sur 1 639) de tous les cas déclarés, avec un taux d'incidence de 17,1 cas pour 100 000 habitants. Les non-Autochtones nés au Canada représentaient le plus faible pourcentage de cas déclarés, soit 11 % (170 sur 1 639), avec un taux d'incidence de 0,6 cas pour 100 000 habitants. L'origine était inconnue dans un pourcent (19 sur 1 639) des cas signalés (figure 6, tableau complémentaire 4 [5]).

Figure 6 : Répartition des cas de tuberculose progressive (nouveaux cas et cas de retraitement) au Canada par origine en 2015



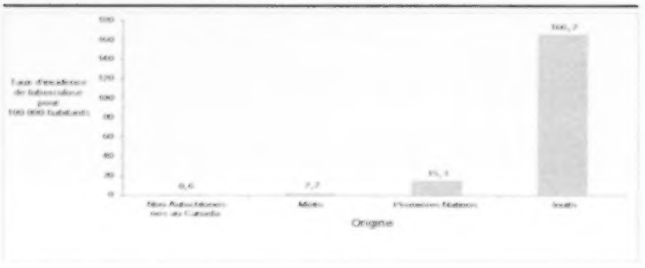
La répartition des cas de tuberculose entre les groupes d'origine variait selon la province et le territoire. Au Manitoba, à Terre-Neuve-et-Labrador et dans le Nord, au nord (Territoires du Nord-Ouest, Nunavut et Yukon) et en Saskatchewan, la plupart des cas étaient des Autochtones nés au Canada. En Alberta, en Colombie-Britannique, dans les provinces de l'Atlantique (Nouveau-Brunswick, Nouvelle-Écosse et Île-du-Prince-Édouard), en Ontario et au Québec, la plupart des cas déclarés étaient des personnes nées à l'étranger. Au Nouveau-Brunswick et au Québec, environ 30 % des cas déclarés étaient des non-Autochtones nés au Canada. Pour le reste des provinces et des territoires, les cas non-autochtones nés au Canada représentaient moins de 10 % des cas signalés (tableau complémentaire 4 [5]).

Autochtones

Les Autochtones nés au Canada sont répartis dans trois populations distinctes : les Premières nations, les Inuits et les Métis. En 2015, des 281 cas déclarés parmi les Autochtones nés au Canada, 56 % (156) étaient des membres des Premières nations, 40 % (113) étaient Inuits et 4 % (12) étaient Métis (figure 6).

En 2015, comparativement au taux d'incidence de 0,6 cas pour 100 000 habitants dans la population non-autochtone née au Canada, le taux d'incidence parmi les Métis (2,2 cas pour 100 000 habitants) était près de quatre fois plus élevé, et le taux d'incidence chez les membres des Premières nations (15,1 cas pour 100 000 habitants) était 25 fois plus élevé. Le taux d'incidence le plus élevé de tous les groupes d'origine a été observé chez les Inuits, à raison de 166,2 cas pour 100 000 habitants, soit un taux qui était plus de 270 fois plus élevé que le taux pour l'ensemble des non-Autochtones nés au Canada (**figure 7**).

Figure 7 : Taux d'incidence de la tuberculose pour 100 000 habitants par origine au Canada en 2015



Cas des personnes nées à l'étranger par région et par pays de naissance

En 2015, parmi les personnes nées à l'étranger, 1 169 cas de tuberculose ont été déclarés au Canada, ce qui représente un taux d'incidence de 14,8 cas pour 100 000 habitants, soit un taux neuf fois plus élevé que le taux de la population née au Canada (1,6 cas pour 100 000 habitants).

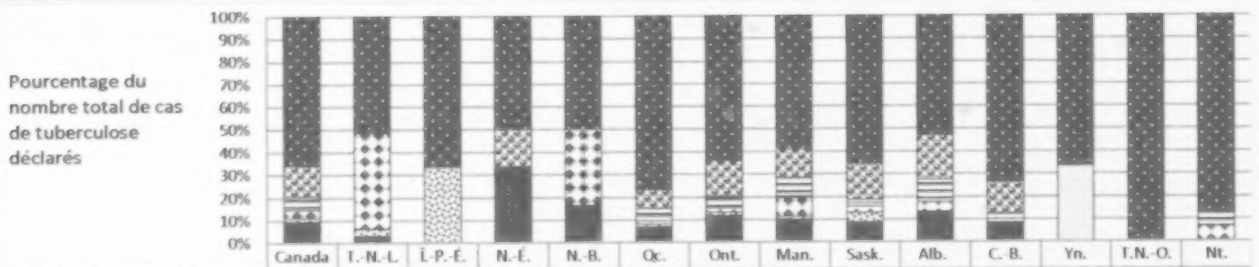
En fonction de leur pays de naissance, les cas d'origine étrangère étaient regroupés dans l'une des neuf régions épidémiologiques définies par le Partenariat Halte à la tuberculose et l'Organisation mondiale de la Santé (9). Des 1 169 cas de tuberculose chez les personnes nées à l'étranger en 2015, 42 % (495) sont nées dans la région du Pacifique occidental et 26 % (303) sont nées dans des régions du sud-est de l'Asie. La plupart des cas nés à l'étranger diagnostiqués au Canada avaient pour pays de naissance un pays considéré par l'Organisation mondiale de la Santé comme fortement atteint par la tuberculose. Environ 60 % de tous les cas nés à l'étranger étaient nés aux Philippines, en Inde, en Chine, au Vietnam et au Pakistan (données non présentées). En 2015, le taux d'incidence le plus élevé, soit 41,5 cas pour 100 000 habitants, a été observé chez les personnes nées en Afrique où la prévalence du VIH est élevée (tableau complémentaire 4 [5]).

Classification des diagnostics

La tuberculose active peut être classée comme maladie respiratoire ou maladie non respiratoire. La tuberculose respiratoire comprend la tuberculose pulmonaire, la tuberculose pleurale, la tuberculose des ganglions lymphatiques endothoraciques ou des ganglions lymphatiques du médiastin, ainsi que la tuberculose du larynx, du nasopharynx, du nez et des sinus. À la forme primaire de la maladie, l'état morbide caractérisé par une pleurite et un épanchement pleural (habituellement chez un adolescent ou un jeune adulte, mais possiblement dans n'importe quel groupe d'âge, découlant d'une infection récente [dans les 24 mois précédents] par le complexe *Mycobacterium tuberculosis*) est également classé dans la catégorie des maladies respiratoires. La tuberculose non respiratoire désigne tous les autres sièges de la maladie.

Entre 2005 et 2015, la tuberculose respiratoire représentait 76 % (13 745 sur 17 975) de tous les cas diagnostiqués de tuberculose au Canada (tableau complémentaire 5 [5]). En 2015, 66 % des cas déclarés ont reçu un diagnostic de tuberculose pulmonaire. La tuberculose pulmonaire figurait parmi la classification de

Figure 8 : Répartition des cas de tuberculose déclarés par classification du diagnostic principal au Canada, dans les provinces et dans les territoires, en 2015



	Canada	T.-N.-L.	Î.-P.-É.	N.-É.	N.-B.	Qc	Ont.	Man.	Sask.	Alb.	C.-B.	Yn.	T.N.-O.	Nt.
Pulmonaire	66,0	51,5	66,7	50,0	50,0	76,8	64,2	58,9	65,2	52,9	73,6	66,7	100,0	86,4
Ganglions lymphatiques périphériques	13,5	0,0	0,0	16,7	0,0	8,1	15,6	12,7	15,9	19,5	13,8	0,0	0,0	0,0
Autre tuberculoses respiratoire	4,7	0,0	0,0	0,0	0,0	3,3	4,5	8,2	1,4	8,6	2,7	0,0	0,0	6,8
Miliare	1,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,0	0,3	0,6	1,4	1,4	1,5	33,3	0,0	0,0
Primaire	3,7	42,4	0,0	0,0	33,3	1,6	1,8	8,2	2,9	4,3	0,8	0,0	0,0	6,8
SNC	1,4	3,0	33,3	0,0	0,0	1,2	1,7	1,3	4,3	0,5	0,8	0,0	0,0	0,0
Autre	9,6	3,0	0,0	33,3	16,7	6,9	11,8	10,1	8,7	12,9	6,9	0,0	0,0	0,0

Abréviations : SNC, système nerveux central; Alb., Alberta; C.-B., Colombie-Britannique; Man., Manitoba; N.-B., Nouveau-Brunswick; T.-N.-L., Terre-Neuve-et-Labrador; N.-É., Nouvelle-Écosse; Nt, Nunavut; T.N.-O., Territoires du Nord-Ouest; Ont., Ontario; Î.-P.-É., Île-du-Prince-Édouard; Qc, Québec; Sask., Saskatchewan; Yn, Yukon

diagnostic la plus souvent déclarée dans toutes les provinces et tous les territoires. La tuberculose des ganglions lymphatiques périphériques est demeurée la deuxième localisation la plus souvent déclarée. Dans l'ensemble, 4 % (60) des cas déclarés ont reçu un diagnostic de primo-infection tuberculeuse. Toutefois, 42 % (1 433) des cas déclarés par Terre-Neuve-et-Labrador ont reçu un diagnostic de primo-infection tuberculeuse (**figure 8**). Se reporter aux données du tableau complémentaire 6 (5).

Résultats des traitements pour 2014

Les résultats des traitements étaient disponibles dans 97 % (1 562 sur 1 614) de tous les cas de tuberculose progressive en 2014 (tableau complémentaire 7 [5]). Sur les cas signalés pour lesquels des données relatives aux résultats des traitements étaient disponibles :

- 85 % (1 328) ont été guéris ou avaient terminé leur traitement;
- huit pourcent (119) sont décédés avant ou pendant le traitement;
- deux pourcent (28) avaient quitté le territoire de compétence avant d'avoir terminé leur traitement;
- moins de un pourcent (11) ont été classés dans une autre catégorie de résultats (quatre cas de non-observance, trois cas de refus de traitement, un cas d'abandon du traitement en raison d'une grossesse, et les résultats des trois cas restants n'ont pas été précisés);
- moins de un pourcent (13) ont été perdus de vue;
- moins de un pourcent (9) ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables; et
- trois pourcent (54) ont été déclarés comme en cours de traitement.

Discussion

Le nombre de cas de tuberculose déclarés chaque année au Canada est demeuré relativement stable depuis 2005, s'élevant à environ 1 630 cas par année. En 2015, 1 639 cas de tuberculose progressive ont été déclarés, ce qui représente une légère augmentation du nombre de cas déclarés en 2014 (1 614) et une augmentation correspondante du taux d'incidence de 4,5 cas pour 100 000 habitants à 4,6 cas pour 100 000 habitants. Bien que le taux d'incidence de la tuberculose demeure le plus élevé au Nunavut, le nombre de cas déclarés et le taux d'incidence global ont nettement diminué en 2015. Par contre, Terre-Neuve-et-Labrador a connu une éclosion importante de tuberculose en 2015, ce qui a donné lieu à une augmentation du nombre de cas de tuberculose déclarés et une augmentation correspondante du taux d'incidence global. Une surveillance continue est nécessaire afin de déterminer si ces changements indiquent une tendance qui se maintiendra.

Dans l'ensemble, aucun changement n'a été relevé quant à la répartition des cas par groupe d'âge, par sexe ou par siège de maladie diagnostiqué. En 2015, les personnes nées à l'étranger ont continué de représenter la majorité des cas de tuberculose déclarés, mais le taux d'incidence est resté le plus élevé chez les Autochtones nés au Canada et, en particulier, au sein de la population inuite. La tuberculose pulmonaire est restée la maladie la plus souvent signalée en 2015, et les données sur les résultats de traitement disponibles pour les cas déclarés en 2014 ont indiqué que 82,3 % des cas avaient été guéris ou avaient terminé leur traitement.

Les données contenues dans le présent rapport sont considérées comme provisoires et sont susceptibles de changer dans les publications à venir de la série de rapports de surveillance *La tuberculose au Canada*. Les différences entre les données publiées dans le présent rapport et les données publiées dans

les rapports de surveillance nationaux, provinciaux et territoriaux précédents peuvent s'expliquer par des retards de déclaration ou des différences relatives au moment où les données ont été extraites des diverses bases de données de surveillance. La province ou le territoire peut mettre à jour ses données publiées plus régulièrement. En cas de différences entre les données du présent rapport et les données des rapports provinciaux ou territoriaux, les lecteurs sont invités à communiquer avec les gouvernements provinciaux et territoriaux pour obtenir des clarifications.

Les divers rapports ont des limites dont il faut tenir compte. Étant donné que le SCDCT est un système de surveillance passif, il repose sur les données recueillies de façon rétrospective à partir des dossiers médicaux et des résultats de laboratoire et non pas sur les données de cas actifs sollicités. Par conséquent, il est difficile de déterminer si toutes les personnes atteintes de tuberculose progressive ont été identifiées et déclarées. Toutefois, l'Organisation mondiale de la Santé estime que le système de surveillance du Canada a un taux de détection des cas de 90 % et que l'étendue de l'incertitude est de 78 % à 100 % (1). L'exactitude des données dépend, en partie, du moment où les provinces et territoires communiquent leurs déclarations et mises à jour à l'ASPC. Il existe un certain décalage (i.e. créant un retard de déclaration). Comme pour toutes les données de surveillance, les données du présent rapport peuvent présenter des erreurs occasionnelles de codage, de déclaration ou de traitement. Plus de 95 % des éléments de données sont complets pour la plupart des données démographiques et cliniques.

En comparaison avec les autres pays du G7 (France, Allemagne, Grande-Bretagne, Italie, Japon et États-Unis), le Canada a le deuxième plus faible taux de tuberculose après les États-Unis d'Amérique (1). Les mises à jour annuelles sur le nombre de cas de tuberculose progressive au Canada et les taux d'incidence correspondants sont importantes dans le suivi des progrès réalisés en ce qui concerne l'objectif de réduction du fardeau de la tuberculose au Canada. En tant que principale source de données nationales sur les cas de tuberculose au Canada, les données contenues dans le présent rapport fournissent des renseignements opportuns pour les mesures de santé publique, ainsi que pour l'élaboration et l'évaluation des politiques et des programmes.

Remerciements

L'Agence de la santé publique du Canada tient à remercier les personnes des programmes provinciaux et territoriaux de lutte antituberculeuse suivantes de leur contribution et de leur participation au SCDCT.

Brenda P. Earles, Health and Community Services, Population Health Branch, Terre-Neuve-et-Labrador
Jennifer Phillips, Health and Community Services, Population Health Branch, Terre-Neuve-et-Labrador
Carolyn Sandford, ministère de la Santé et du Mieux-être de l'Île-du-Prince-Édouard
Stacey Burns, ministère de la Santé et du Mieux-être de l'Île-du-Prince-Édouard
Beverly A. Billard, ministère de la Santé et du Mieux-être de la Nouvelle-Écosse.
Suzanne Savoie, ministère de la Santé du Nouveau-Brunswick
Hanan Smadi, ministère de la Santé du Nouveau-Brunswick
Paul Rivest, Direction régionale de santé publique de Montréal, Québec
Maria-Constanza Street, Direction régionale de santé publique de Montréal, Québec
Michael Whelan, Santé publique Ontario
Cecilia Fung, Santé publique Ontario
Robert Wang, Santé Manitoba
Sharon Fletcher, Santé Manitoba
Helen Bangura, ministère de la Santé de la Saskatchewan
Valerie Mann, Ministère de la Santé de la Saskatchewan
Assaad Al-Azem, TB Prevention and Control Saskatchewan
Rosa Maheden, ministère de la Santé de l'Alberta
Celine O'Brien, ministère de la Santé de l'Alberta
Myrna Fleischauer, ministère de la Santé de l'Alberta
Faye Hutton, Centre de contrôle des maladies de la Colombie-Britannique
Gloria Mui, Centre de contrôle des maladies de la Colombie-Britannique
David Roth, Centre de contrôle des maladies de la Colombie-Britannique
Beth Roberts, Yukon Communicable Disease Control
Beth Roberts, Centre de lutte contre les maladies transmissibles du Yukon
Caroline Newberry, ministère de la Santé et des Services sociaux des Territoires du Nord-Ouest
Karen Hollett, ministère de la Santé et des Services sociaux des Territoires du Nord-Ouest
Elaine Randell, ministère de la Santé du Nunavut

Conflit d'intérêts

Aucun.

Financement

Ce travail a été appuyé par l'Agence de la santé publique du Canada dans le cadre de son mandat de base.

Références

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2016. WHO/HTM/TB/2016.13.22. Geneva: WHO; 2016.
2. Agence de la santé publique du Canada. La tuberculose au Canada 2012 [Internet]. Ottawa: ASPC; 2015 [mise à jour le 29 mai 2015; consulté le 5 fév 2017]. Disponible à l'adresse : http://www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/pubs/tbcan12/index-fra.php.
3. Gouvernement du Canada. La tuberculose au Canada 2014 : Prédiffusion [Internet]. Ottawa: ASPC; 2016 [mise à jour le 15 mars 2016; consulté le 5 fév 2017]. Disponible à l'adresse : https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/maladies-et-affections/tuberculose-canada-2014-prediffusion.html.
4. Agence de la santé publique du Canada. Prévention et contrôle de la tuberculose au Canada. Un cadre d'action fédéral [Internet]. Ottawa: ASPC; 2014 [mise à jour le 22 mars 2014; consulté le 5 fév 2017]. Disponible à l'adresse : http://www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/pubs/tpc-pct/index-fra.php.

5. Gallant V, Duvvuri V, McGuire M. Tuberculose au Canada : Données supplémentaire de 2015 [Internet]. Relevé des maladies transmissibles au Canada. 2017;43(3) Disponible à l'adresse : http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/17vol43/dr-rm43-3-4/ar-05-fra.php.
6. Statistique Canada. 2011 enquêtes auprès des ménages. Catalogue numéro. 99-010-x20111026 [Internet]. Ottawa: Statistique Canada; 2012 [Mise à jour le 5 jan 2017; consulté le 5 fév 2017]. Disponible à l'adresse : http://www12.statcan.gc.ca/census-recensement/index-fra.cfm.
7. Statistique Canada. Projections de la population et des ménages autochtones au Canada, 2011 à 2036. Catalogue no. 91-552 [Internet]. Ottawa: Statistique Canada; 2015. Disponible à l'adresse : http://www.statcan.gc.ca/pub/91-552-x/91-552-x2015001-fra.pdf.
8. Agence de la santé publique du Canada. Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse 7e édition [Internet]. Ottawa : Société canadienne de thoracologie et l'Agence de la santé publique du Canada; 2013 [mise à jour le 17 fév 2014; consulté le 5 fév 2017]. Disponible à l'adresse : http://www.phac-aspc.gc.ca/tbpc-latb/pubs/tb-canada-7/index-fra.php.
9. Stop TB Partnership and World Health Organization. The global plan to stop TB 2006–2015 [Internet]. Geneva: WHO; 2006. Disponible à l'adresse : http://www.stoptb.org/assets/documents/global/plan/GlobalPlanFinal.pdf.

Agence de la santé publique du Canada | Public Health Agency of Canada

SOCIÉTÉ CANADIENNE DE THORACOLOGIE

RESPIREZ l'association pulmonaire

La ressource ultime pour le diagnostic et le traitement :

Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse

7e édition

*PDF **gratuit** et disponible pour le téléchargement*

Recherche Web : Normes canadiennes antituberculeuses

AVIS

Recommandations du RLSPC au sujet de la contamination d'échangeurs thermiques par des mycobactéries non tuberculeuses

Source : Groupe de travail sur la vérification des instruments (GTVI) du Réseau des laboratoires de santé publique du Canada (RLSPC), en consultation avec le Groupe de travail d'experts en prévention et en contrôle des infections et Santé Canada. Recommandations du Groupe de travail sur la vérification des instruments du Réseau des laboratoires de santé publique du Canada (RLSPC) au sujet de la contamination d'échangeurs thermiques par des mycobactéries non tuberculeuses. (Le document complet est disponible à l'adresse : https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/maladies-et-affections/verification-instruments-contamination-echangeurs-thermiques-mycobacteries-non-tuberculeuses.html)

Le GTVI du RLSPC juge que le dépistage de *M. chimaera* dans les échangeurs thermiques n'est pas recommandé pour le moment, en raison du manque de données probantes permettant de déterminer le risque posé par les machines individuelles.

La détection de *M. chimaera* dans des échantillons prélevés dans les échangeurs thermiques présente de nombreux défis. En voici quelques-uns :

1. Les méthodes de prélèvement des échantillons, de traitement des échantillons et de détection de *M. chimaera*, pour les échangeurs thermiques, n'ont pas encore été normalisés ni validés.
2. Les caractéristiques des tests, en ce qui concerne les échangeurs thermiques, n'ont pas été établies pour les méthodes de culture et de détection moléculaire actuellement utilisées. En vue du fait que les caractéristiques comme la sensibilité, spécificité, limite de détection ainsi que la valeur prédictive positive et négative, ne sont pas connues, il est impossible d'évaluer le risque d'infection chez les patients à la suite de la performance des tests effectués sur les échangeurs thermiques.
3. Il faut beaucoup de temps pour obtenir les résultats des tests effectués sur les échangeurs thermiques. Les risques associés au fait de mettre les échangeurs thermiques hors service pendant de longues périodes, et par conséquent au fait de retarder des interventions chirurgicales jugées urgentes, sont vraisemblablement plus importants que le risque d'infection à *M. chimaera*.
4. On dispose de peu de données sur la multiplication et la viabilité de *M. chimaera* dans les échangeurs thermiques et l'effet de ces caractéristiques sur les résultats cliniques.
5. Il est impossible d'évaluer l'efficacité de procédures de décontamination pour les échangeurs thermiques en obtenant un test car les caractéristiques de performance de ces tests sont inconnues.

Ces recommandations sont similaires à celles de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis, ainsi que d'autres organisations, et pourraient changer à mesure que de nouveaux renseignements seront connus. De telles modifications seront apportées dans le document intégral.

Appel à contributions du RMTC

L'équipe de la rédaction du *Relevé des maladies transmissibles au Canada* (RMTC) est heureux d'annoncer qu'il a passé l'examen scientifique de PubMed Central et qu'il sera bientôt en mesure d'envoyer des articles complets à PubMed.

Nous invitons les auteurs intéressés à soumettre des manuscrits au RMTC sur la surveillance, la prévention, la détection et l'atténuation des maladies infectieuses. Les manuscrits peuvent être ciblés sur des numéros thématiques à venir, ou sur des sujets s'ajoutant à un numéro thématique.

Manuscrits sur les numéros thématiques à venir

Voici les dates limites de soumission pour les numéros thématiques à venir :

12 juin 2017	Changement climatique et maladies infectieuses
17 juill. 2017	Résistance aux antimicrobiens
14 août 2017	VIH/SIDA
18 sept. 2017	Maladie d'origine alimentaire

Manuscrits sur des sujets s'ajoutant à un numéro thématique

Nous publions régulièrement des articles en plus de ceux sur le thème.

Nous accueillons les soumissions en français ou en anglais portant sur la recherche originale, des examens systématiques, des rapports d'éclosion, des rapports sur la science de la mise en œuvre (décrivant des projets ou des politiques novateurs), des commentaires et des notes du terrain (par exemple, un aperçu de première main). Tous les manuscrits font l'objet d'un examen par les pairs à double insu. Nous disposons de listes de vérification pour les auteurs qui correspondent à nos formulaires d'examen par les pairs pour plusieurs de ces types d'articles. Consultez nos Renseignements à l'intention des auteurs (http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/17vol43/dr-rm43-1/assets/pdf/17vol43_1-ar-06-fra.pdf) pour les exigences de soumission.

Des questions? Communiquez avec la rédactrice scientifique en chef: patricia.huston@phac-aspc.gc.ca.

Marqueurs permettant de différencier la tuberculose active de l'infection latente

Source : Lee JY, Jung YW, Jeong I, Joh JS, Sim SY, Choi B, Jee HG, Lim DG. Immune parameters differentiating active from latent tuberculosis infection in humans. Tuberculosis (Edinb). Déc 2015;95(6):758-63. doi: 10.1016/j.tube.2015.08.003. Disponible à l'adresse : https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26520601 (En anglais seulement).

La tuberculose demeure une maladie infectieuse à forte prévalence à l'échelle mondiale. La détermination des paramètres immunitaires permettant de distinguer la tuberculose active de l'infection latente facilitera la mise au point de mesures de contrôle efficaces, ainsi que de nouveaux outils de diagnostic de la tuberculose. Nous avons examiné les profils de production des cytokines par les monocytes et les lymphocytes T-CD4(+) en présence d'antigènes mycobactériens. Nous avons aussi examiné les cytokines et les médiateurs lipidiques ayant des effets immunomodulateurs dans des échantillons de plasma ex vivo. La comparaison de ces paramètres chez des patients atteints de tuberculose active et des sujets en bonne santé présentant une infection latente a révélé une diminution de la sécrétion des cytokines de type Th1 par les lymphocytes T CD4(+), ainsi qu'une augmentation réduite de la sécrétion des cytokines inflammatoires par les monocytes stimulés par l'interféron gamma, dans la forme active par rapport à la forme latente. Nous avons également remarqué que les concentrations plasmatiques de lipoxine A4 étaient plus élevées, alors que le rapport entre la prostaglandine E2 et la lipoxine A4 était moins élevé, dans les cas de tuberculose active que d'infection latente. Ces observations ont une incidence sur l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques ainsi que sur le diagnostic différentiel des deux formes de l'infection tuberculeuse.

Correction d'auteur - Relevé des maladies transmissibles au Canada. 2016;42(1)

JM Pernica[1]*

Affiliation

[1] Hamilton Health Services, Hamilton (Ontario)

***Correspondance :** pernica@mcmaster.ca

Citation proposée : Pernica JM. Correction d'auteur - Relevé des maladies transmissibles au Canada. 2016;42(1). Relevé des maladies transmissibles au Canada. 2017;43(3):93.

À la demande de l'auteur correspondant, Jeffrey M. Pernica, la rubrique suivante a été ajoutée le 2 mars 2017 à l'article Que s'est-il passé concernant les infections à l'entérovirus D68 en 2015? (1) par Harris D, Desai S, Smieja M, Rutherford C, Mertz D, Pernica JM publié le 7 janvier 2016.

Remerciement

Le Dr Pernica est titulaire d'une bourse de recherche en début de carrière de Hamilton Health Services.

Référence

1. Harris D, Desai S, Smieja M, Rutherford C, Mertz D, Pernica JM. Que s'est-il passé concernant les infections à l'entérovirus D68 en 2015? Relevé des maladies transmissibles au Canada. 2016;42(1):10-3. Disponible à l'adresse : http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/16vol42/dr-rm42-1/ar-02-fra.php.

Recevez le RMTC dans votre boîte courriel

- Connaître les tendances
- Recevoir les directives en matière de dépistage
- Être à l'affût des nouveaux vaccins
- Apprendre sur les infections émergentes
- Recevoir la table des matières directement dans votre boîte courriel

ABONNEZ-VOUS AUJOURD'HUI

Recherche web : RMTC+abonnez-vous

RMTC

RELEVÉ DES MALADIES TRANSMISSIBLES AU CANADA

Agence de la santé publique du Canada
130, chemin Colonnade
Indice de l'adresse 6503B
Ottawa (Ontario) K1A 0K9
ccdr-rmtc@phac-aspc.gc.ca

Promouvoir et protéger la santé des Canadiens au moyen du leadership, de partenariats, de l'innovation et de la prise de mesures dans le domaine de la santé publique.

Agence de la santé publique du Canada

Publication autorisée par la ministre de la Santé.

© Sa Majesté la Reine du Chef du Canada, représentée par la ministre de la Santé, 2016

On peut aussi consulter cette publication en ligne : http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/17vol43/index-fra.php

Also available in English under the title:
Canada Communicable Disease Report